

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**DIYABETİK RETİNOPATİDE MAKULANIN OPTİK  
KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet Akif EROL**

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**  
**2021**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK RETİNOPATİDE MAKULANIN OPTİK  
KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet Akif EROL**

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Doç. Dr. Mustafa Değer BİLGEÇ**

**ESKİŞEHİR**  
**2021**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI****T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Dr. Mehmet Akif EROL'a ait 'Diyabetik Retinopatide Makulanın Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 16.08.2021

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Mustafa Değer BİLGEÇ  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Haluk Hüseyin GÜRSOY  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Fatih ÖZCURA  
Kütahya Sağlık Bil. Üniv. Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun...../...../.....  
tarih ve ...../..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresi içerisinde, Göz Hastalıkları Uzmanı olmamda büyük emeği olan, bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) kapsamındaki tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlanmasında büyük katkıları olan başta tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa Değer BİLGEÇ olmak üzere, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tülay ŞİMŞEK'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM'a, Prof. Dr. Hüsnü Hikmet BAŞMAK'a, Prof. Dr. Ahmet ÖZER'e, Prof. Dr. Nazmiye EROL'a, Prof. Dr. Haluk Hüseyin GÜRSOY'a ve Doç. Dr. Eray ATALAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık dönemimde en büyük paydaşlarım, arkadaşlarım, sevgili asistan meslektaşlarım, sizlere de bu zorlu dönemi hep birlikte özveriyle göğüslediğimiz için ayrıca teşekkür ederim. 'Bu bir bayrak yarışıdır oğlum! Biz buraya sen daha ileriye!' sözleriyle bana vizyon ve misyon katan, bulunduğum noktalara gelebilmemde ve daha ileri hedeflere yönelebilmemde en büyük destekçilerim, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim annem ve babama ziyadesiyle minnettarım. Hayat arkadaşım, iki çocuğumun annesi, asistanlık dönemimde hem Avrupa yeterlilik hem tez hem de uzmanlık sınavı hazırlığımda neredeyse tüm yükü sırtlayan ve benim bu başarıları elde edebilmemde en büyük pay sahibi güzel eşim Hümeysra EROL'a teşekkürü bir borç bilirim. Çalışmamı, varlıklarıyla hayatıma anlam ve yaşamıma sevinç katan yakışıklı oğlum Emin Ahmet EROL'a ve güzel kızım Zeynep Şifa EROL'a atfediyorum.

## ÖZET

**Erol, MA. Diyabetik Retinopatide Makulanın Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021.**

Çalışmamızın amacı ETDRS kriterlerine göre nPDR hastalarının makula bölgesi SS-OKT ve SS-OKTA bulgularını analiz ederek nPDR evrelerini kontrol ve DM olup DRP olmayan hasta gruplarıyla karşılaştırarak istatistiksel veriler elde etmektir. Kesitsel vaka analizi şeklinde tasarlanan çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi göz hastalıkları kliniğinde Aralık 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya 35-80 yaş aralığında tip 2 DM hastaları alındı. Çalışma gruplarında DM olup DRP bulgusu olmayan, erken, orta ve ileri nPDR gruplarına sırasıyla 59 hastanın 99 gözü, 32 hastanın 39 gözü, 33 hastanın 40 gözü ve 31 hastanın 36 gözü olmak üzere toplam 155 hastanın 214 gözü; kontrol grubunda ise 74 hastanın 104 gözü çalışmaya dahil edildi. Ön ve arka segment muayenesi ardından SS-OKT ve SS-OKTA ile makula bölgesinin analizleri yapıldı. YKP superior, temporal, inferior ve nazal kadranlarında VD kontrol grubuna göre DM olup DRP olmayan, erken, orta ve ileri nPDR gruplarında istatistiksel anlamlı azalmalar gözlenmiştir. DKP katmanı VD değerlerinde superior kadran kontrol grubuna göre orta ve ileri nPDR evresinde anlamlı şekilde daha yüksek değerler izlenmiştir. Inferior kadran ise erken nPDR evresine göre kontrol, DM olup DRP olmayan ve ileri evre nPDR gruplarında daha yüksek değerler tespit edilmiştir. DKP analizlerinde YKP analizleri kadar DRP evrelerine göre belirgin farklarla karşılaşmamıştır. DM evresi ilerledikçe hem YKP hem de DKP superior/inferior VD oranında artış saptanmıştır. Sonuç olarak OKTA, DM'ye bağlı retinal vasküler değişiklikleri, hastalığın DRP bulgularının saptanmasından önceki dönemde bile gösterebilmesi ile erken tanı konusunda öne çıkan değerli bir tetkiktir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, diyabetik retinopati, optik koherens tomografi anjiyografi, yüzeyel kapiller pleksus, derin kapiller pleksus

Destekleyen kurumlar: ESOGÜ BAP proje kodu: 2020-2903

## ABSTRACT

**Erol, MA. Evaluation of Macula by Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Ophthalmology Department, Eskişehir, 2021.** The aim of our study is to analyze the macular region SS-OCT and SS-OCTA findings of nPDR patients according to the ETDRS criteria and to obtain statistical data by comparing the nPDR stages with the control group (CG) and DM patients without DRP. Our study, which was designed as a cross-sectional case analysis, was carried out in the ophthalmology clinic of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine hospital between December 2020 and June 2021. Type 2 DM patients aged 35-80 years were included in the study. In the study groups, 214 eyes of 155 patients, including 39 eyes of 32 patients, 40 eyes of 33 patients, and 36 eyes of 31 patients, 99 eyes of 59 patients, were included in the early, moderate, advanced nPDR and groups with DM and non-DRP respectively; In the CG, 104 eyes of 74 patients were included. After the anterior and posterior segment examination, SS-OCT and SS-OCTA analyzes of the macular region were performed. Statistically significant VD decreases were observed in the superior, temporal, inferior and nasal quadrants of SCP compared to the CG, in the DM and non-DRP, early, moderate and advanced nPDR groups. Compared to the superior quadrant of CG, DKP layer VD values were significantly higher in the intermediate and advanced nPDR stages. In the inferior quadrant, higher values were found in the CG, DM and non-DRP and advanced nPDR groups compared to the early nPDR stage. In the DKP analyzes, no significant differences were encountered according to the DRP stages as much as the YKP analyzes. As the DM stage progressed, both YKP and DKP superior/inferior VD ratios increased. In conclusion, OCTA is a valuable test for early diagnosis, as it can show DM-related retinal vascular changes even before the DRP findings of the disease are detected.

Keywords: Diabetes Mellitus, diabetic retinopathy, optical coherence tomography angiography, superficial capillary plexus, deep capillary plexus

Supported by: ESOGU BAP project code: 2020-2903

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Retina	4
2.1.1. Retina Anatomisi	4
2.1.2. Retina Embriyolojisi	6
2.1.3. Retina Histolojisi	6
2.1.4. Retina Damar Yapısı	9
2.1.5. Retina Kan Bariyeri	10
2.2. Diyabetik Retinopati	11
2.2.1. Epidemiyoloji	11
2.2.2. Risk faktörleri	11
2.2.3. Patogenez	14
2.2.4. Diyabetik Retinopati Bulguları	15
2.2.5. Diyabetik Retinopati Sınıflaması	17
2.2.6. Diyabetik Makulopati ve Makula Ödemi	21
2.2.7. Diyabetik Retinopati Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri	26
2.2.8. Diyabetik Retinopati Tedavisi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	80



KAYNAKLAR

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti-VEGF	Anti-vascular endothelial growth factor
AVD	Arka vitre dekolmanı
CG	Control Group
DCP	Deep capillary plexus
DDS	Derin diyabetik retinopati skoru
DKP	Derin Kapiller Pleksus
DM	Diyabetes Mellitus
DMÖ	Diyabetik makular ödem
DMP	Diyabetik makulopati
DRCR.net	DRP klinik araştırma ağı
DRP	Diyabetik retinopati
EİDGK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
ELM	Dış limitan membran
ERM	Epiretinal membran
ETDRS	Erken tedavi diyabetik retinopati çalışması
EZ	Elipsoid bölge
FA	Floresein anjiyografi
FAZ	Foveal avasküler zon
FDA	Food and Drug Administration
GDS	Genel diyabetik retinopati skoru
GİB	Göz içi basıncı
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	High-density lipoprotein
HF	Hiperreflektif nokta
HIF-1	Hipoksi ile indüklenebilir faktör -1
HT	Hipertansiyon
ILM	İç limitan membranı
İRMA	İntraretinal mikrovasküler anomaliler
KAMÖ	Klinik anlamlı makula ödemi

KRB	Kan retina bariyeri
LFK	Lazer fotokoagülasyon
mm	Milimetre
nm	Nanometre
nPDR	Nonproliferatif diyabetik retinopati
NS	Nükleer skleroz
NVE	Retinal neovaskülarizasyon
OCTARA	Optical Coherence Tomography Angiography Ratio Analysis
ODNV	Optik disk neovaskülarizasyonu
ODY	Ortalama damar yoğunluğu
OKT	Optik koherens tomografi
OKTA	Optik koherens tomografi anjiyografi
OMAG	Optik mikroanjiyografi
PAR	Projection Artefact Removal
PDR	Proliferatif diyabetik retinopati
PGF	Plasenta kaynaklı büyüme faktörü
PRN	Pro re nata
RPE	Retina pigment epiteli
SCP	Superficial capillary plexus
SD-OKT	Spektral domain optik koherens tomografi
SD-OKTA	Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi
SS-OCT	Swept source optic coherence tomography
SS-OCTA	Swept source optic coherence tomography angiography
SS-OKT	Swept source optik koherens tomografi
SS-OKT	Swept source optik koherens tomografi anjiyografi
SSADA	Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography
T&E	Tedavi et & Uzat
VD	Vasküler yoğunluk

VMT	Vitreomakular traksiyon
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YDS	Yüzeysel diyabetik retinopati skoru
YKP	Yüzeysel kapiller pleksus
$\mu\text{m}$	Mikrometre

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Makulanın topografik anatomisi.	5
2.2. Retinanın anatomik katmanları.	9
2.3. Normal bir gözün YKP ve DKP görüntüleri (6×6mm) ve vasküler yoğunluk analizleri.	31
2.4. Orta evre nPDR hastasının YKP ve DKP görüntüleri (6×6mm) ve vasküler yoğunluk analizleri.	32
2.5. SS-OKTA segmentasyon görüntüleri.	33
4.1. Yüzeysel, derin ve genel DRP skoru hesaplamasında kullandığımız formül.	57
5.1. OKTA çekimi esnasında göz hareketi sonucu oluşan hareket artefaktları.	70
5.2. Belirgin DMÖ varlığında OKTA analizlerinde görülebilen segmentasyon artefaktı.	74
5.3. Çalışmanın posterior güç analizi ve etki gücü.	79

**RESİMLER**

	Sayfa
2.1. İleri evre DRP hastasının sağ gözündeki mikroanevrizmalar; alev, noktasal ve yama tarzı hemorajiler; sert ve yumuşak eksudalar; İRMA, NVE ve buna bağlı oluşmuş alt tarafta görülen preretinal hemoraji alanı.	17
2.2. Erken evre nPDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler.	18
2.3. Orta evre nPDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler, sert ve yumuşak eksudalar.	19
2.4. İleri evre nPDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler, yaygın sert eksudalar ve İRMA.	20
2.5. Erken evre PDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler, eksudalar ve 1/3 disk çapından küçük ODNV.	21
2.6. Floresein anjiyografi çekiminde makulada hipofloresan alan artışıyla karakterize DRP'ye bağlı makular iskemi bulgusu.	25
2.7. DRP hastasında FA erken dönemde yaygın hiperfloresan noktalar olarak izlenen mikroanevrizmalar.	27
2.8. DRP hastasında FA geç dönemde ODNV'ye bağlı yoğun hiperfloresans gösteren sızıntı alanı.	28

**TABLULAR**

	Sayfa
4.1. Kontrol ve çalışma gruplarının bağımsız değişkenler açısından karşılaştırılmasına ait sonuçlar.	43
4.2. Bağımsız değişkenlerin çalışma gruplarına göre frekans dağılımları.	46
4.3. Kontrol grubunda yaşla beraber YKP ve DKP vasküler dansite değişimlerini inceleyen Spearman korelasyon testi.	47
4.4. Normal dağılıma uyan YKP superior, temporal, inferior ve nazal Kadran değişkenlerinin karşılaştırılması (Tek Yönlü Varyans Analizi).	48
4.5. Kontrol ve çalışma gruplarındaki YKP katmanlı VD değerlerinin kontrol ve çalışma grupları ile karşılaştırılmasına ait sonuçlar.	50
4.6. Kontrol ve çalışma gruplarındaki YKP katmanlı superior, temporal, merkez, nazal ve inferior VD değerlerinin DRP evrelerine göre analiz edilmiş Kruskal Wallis test grafikleri.	51
4.7. Kontrol ve çalışma gruplarındaki DKP katmanlı VD değerlerinin kontrol ve çalışma grupları ile karşılaştırılmasına ait sonuçlar.	53
4.8. Kontrol ve çalışma gruplarındaki DKP katmanlı superior, temporal, merkez, nazal ve inferior VD değerlerinin DRP evrelerine göre analiz edilmiş Kruskal Wallis test grafikleri.	54
4.9. Kontrol ve çalışma gruplarındaki YKP ve DKP katmanlı VD oransal değerlerinin kontrol ve çalışma grupları ile karşılaştırılmasına ait sonuçlar	58
4.10. Yüzeysel, derin ve genel DRP skorlarının DRP evrelerine göre analiz edilmiş Kruskal Wallis test grafikleri.	59
4.11. Yüzeysel, derin ve genel DRP skorları ile formül bileşenlerinin kontrol grubuna göre tüm çalışma grupları, DM olup DRP olmayan, erken, orta ve ileri evre nPDR gruplarının ROC analizi.	60

## 1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) dünya genelinde sıklığı gittikçe artan, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozuklukla birlikte seyreden kronik, metabolik ve pandemik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2019'da yayınladığı diyabet atlasında her 11 yetişkin insandan birinde olmak üzere toplam 463 milyon diyabet hastasının olduğu ve bu insanların yarısının tanı konulamamış olduğu yer almaktadır(1). Dünyadaki diyabet hasta sayısının 2030'da 579 milyon, 2045'te ise 700 milyon olabileceği düşünülmektedir. Aynı bildiri de dünyada yıllık sağlık harcamalarının %10'una tekabül eden 760 milyar doların diyabet için harcandığı da vurgulanmaktadır(1).

2019 yılında hazırlanan, 2000 yılından sonra gerçekleştirilen sekiz çalışmaya dayalı bir metaanalizde diyabetik retinopati (DRP) insidansının yıllık %2.2-%12.7 arasında değiştiğini gösterilmiştir. Görmeyi azaltan DRP'ye yıllık ilerleme oranı ise %3.4 ile %12.3 arasında değişmiştir(2). Benzer şekilde 10 yıllık diyabetik hastalarda DRP oranı %20 iken, 25 yıllık diyabetiklerde bu oran yaklaşık %85'e çıktığı gösterilerek DRP'nin ortaya çıkmasındaki en önemli faktörün hastalığın süresi olduğu bulunmuştur(3). Yapılan çalışmalarda diyabetik makula ödemi (DMÖ) olan gözlerin %24'ünde 3 yıl içinde görmeye en az 3 satır azalma olduğu tespit edilmiştir(4). İncelemeler, DRP için tarama programları gibi ilgili halk sağlığı stratejilerinin geliştirilmesine yönelik kanıt temelinin pekiştirmek için daha yüksek kaliteli toplum temelli çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır.

Diyabetik göz hastalığı, ağırlıklı olarak DRP, DMÖ, katarakt ve glokom gibi çok korkulan bir diyabet komplikasyonudur. Çoğu ülkede DRP, potansiyel olarak önlenabilir ve tedavi edilebilir olmasına rağmen, yıkıcı kişisel ve sosyoekonomik sonuçları olan, çalışma çağındaki nüfusta körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir(5-8).

Diyabetik retinopatinin erken teşhisi ve zamanında tedavisi görme bozukluğunu ve körlüğü önleyebilir. Ülkeler, bölgeler ve etnik gruplar arasında diyabetik retinopati prevalansının anlamlı bir şekilde karşılaştırılması için tarama yöntemleri ve tanı kriterleri için uluslararası kabul görmüş standartlar gereklidir. Bu



nedenle bilim insanları yeni daha kolay uygulanabilir ve daha doğru sınıflandırmalar bulmak için uğraşmaktadır.

DRP’de görme azalmasının en sık sebebi diyabetik makula ödemidir. Kronik ve düzensiz hiperglisemiye bağlı iç ve dış kan retina damar yapısının bozulması sonucu oluşan vasküler sızıntı ve inflamasyona bağlı makulada kalınlaşma (ödem) meydana gelmektedir. Günümüzde bu değişiklikleri görüntüleyebilmek ve tedavisini düzenlemek için başlıca optik koherens tomografi (OKT) ve floresein anjiyografi (FA) tetkikleri kullanılmaktadır. FA, DRP’nin özellikle başlangıç dönem bulguları olan mikroanevrizmaları, makula iskemisini, vasküler sızıntıları ve makula ödemi varlığını göstermesi nedeniyle halen altın standart olarak kullanılmaktadır. Ancak FA tetkikinde intravenöz kontrast madde verilmesi kullanımı kısıtlayan faktörlerin başında gelmektedir.

Bilim insanları tarafından yakın dönemde, invaziv olmayan şekilde, eritrositlerin damar içerisindeki hareket faz değişikliklerini değerlendirerek kan akımının dolayısıyla vasküler yapıların üç boyutlu yapısını gösterebilen optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) geliştirilmiştir. Bu yöntemde intravenöz kontrast madde gerekmemesi ve hızlı çekim yapılabilmesi büyük avantajdır. Ayrıca kalitatif şekilde fundus fotoğraflama yöntemine dayanan FA tetkikinin yanında OKTA, çok sayıda kesitsel taramalar yapmakta ve bu kesitlerin yazılımsal yöntemlerle birleştirilmesiyle de kantitatif şekilde üç boyutlu katman analizi yapma imkanı da sunmaktadır(9). OKTA; kapiller yoğunluğu, intraretinal mikrovasküler anomalileri (İRMA), retina neovaskülarizasyonlarını (NVE), optik disk neovaskülarizasyonunu (NVD) ve bazı mikroanevrizmaları FA’dan daha yüksek çözünürlükte ve ayrıntılı olarak görüntüleyebilmektedir. Retina katmanlarını ayrı ayrı analiz edebilmesi sayesinde OKTA retina yüzeysel kapiller pleksus (YKP), derin kapiller pleksus (DKP), dış retina tabakası ve koryokapillaris tabakası vasküler haritalaması yapmaktadır(9, 10).

Birçok hastalıkta olduğu gibi DRP’de de tanı, tedavi ve takibinde hastalığı evrenmesi çok önemlidir. Geçmişte sadece fundus muayenesini temel alan ‘Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması’ (ETDRS) evrelendirme sistemi yıllar içerisinde OK’nin kullanıma girmesiyle değişikliklere uğramış olsa da günümüzde halen altın standart şekilde kullanılmaktadır(11). Bu evrelendirme sistemi DRP’yi

proliferatif olan ve olmayan olarak iki ana gruba ayırmakla birlikte proliferatif olmayan grubu da kendi içerisinde erken, orta ve şiddetli olmak üzere 3 alt gruba ayırmaktadır. Bizim çalışmamızın amacı, ETDRS kriterlerine göre proliferatif olmayan DRP (nPDR) hastalarının makula bölgesi OKT ve OKTA bulgularını analiz ederek nPDR evrelerini kontrol ve DM olup DRP olmayan hasta gruplarıyla karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Retina

#### 2.1.1 Retina Anatomisi

Retina, göz küresini iç tarafından kaplayan, önde ora serrataya tutunan arkada ise optik siniri oluşturan saydam, ince ve zarsı bir dokudur. İç yüzeyi göz içini dolduran vitreus ile temas halindeyken dış tarafında koroid tabakasıyla komşuluk halindedir. İç kısmında duyuşal (nörosensöryel) retina tabakası, dış kısmında retina pigment epiteli (RPE) olmak üzere iki ana tabakadan oluşur(12).

Retina tabakası gözün her kısmında aynı kalınlığa sahip değildir.

- Optik disk kenarı 0.55 mm ile en kalın olduğu bölgeyken
- Ekvator bölgesinde 0.2 mm
- Fovea merkezinde (foveola) 0.15-0.2 mm
- Ora serrata, 0.1 mm ile en ince olduğu bölgedir.

Retinanın görme işlevinde en önemli bölgeyi göz küresinin arka kutbunda yer alan makula olarak adlandırılan kısmı oluşturmaktadır. Makula optik disk temporalinde, retinanın temporal üst ve alt vasküler arkuatlar arasında, çapı yaklaşık 5.5 mm olan bir alandır. Görme alanında yaklaşık 18-20 derecelik alana tekabül eder. Makula merkezi, optik disk merkezinden horizontal olarak yaklaşık 4.5 mm, vertikal olarak yaklaşık 0.6-0.8 mm mesafede olmak üzere alt temporalde yerleşimlidir(13).

Makula santralinde yaklaşık 1.5 mm çaplı fovea bölgesi yer alır. Görme alanında yaklaşık 5 derecelik alana tekabül eder. Fovea retinanın özellikle keskin ve renkli görme için özelleşmiş bölümüdür. Fovea bölgesinde kan damarı, rod ve mavi koni hücresi bulunmazken kırmızı ve yeşil koni yoğunluğu ise en yüksek seviyededir. Foveanın yapısı ışık saçılımını azaltmak amacıyla diğer retina bölgelerinden farklılık gösterir. İç nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, gangliyon hücreleri ve sinir lifi tabakası gibi bazı yüzey tabakaları foveada bulunmaz(14).

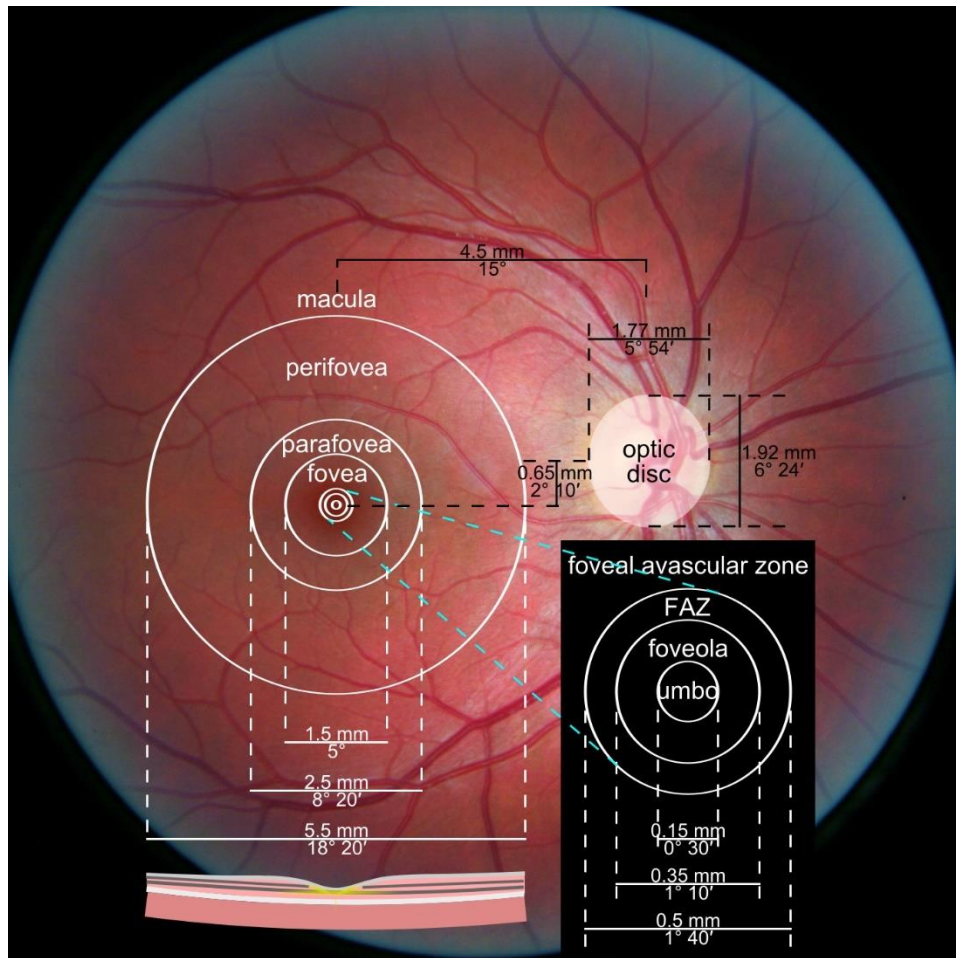
Foveanın ortasında çapı yaklaşık 0.4-0.5 mm olan ve adı retinal kapillerden yoksun olması nedeniyle Foveal Avasküler Zon (FAZ) olarak tanımlanan bölge bulunmaktadır. Görme alanında yaklaşık 1.5 derecelik alana tekabül eder.

FAZ merkezinde yaklaşık 350 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) çaplı bölge foveola olarak adlandırılır. Foveola bölgesinde kapiller, gangliyon hücre tabakası ve iç nükleer tabaka

bulunmaz(14). Foveola sadece koni reseptör hücrelerinden oluşur. Görme alanında merkezi 1 derecelik alana tekabül eder.

Makula merkezindeki yaklaşık 150-200  $\mu\text{m}$  çaplı alana umbo (Clivus) adı verilir. Fundus muayenesinde ışık reflexinin alınmasını sağlayan küçük çukurluk olup, makulanın merkez noktası olarak kabul edilir. Bu bölge milimetrekarede 385.000 koni sayısı ile retinanın en yoğun koni içeren bölgesi olup görme keskinliğinin en yüksek olduğu alandır(14). Görme alanında merkezi 0.5 derecelik alana tekabül eder.

Fovea bölgesi çevresini 500  $\mu\text{m}$  uzaklıktan çevreleyen hayali alan parafoveal bölge, 2 mm uzaktan çevreleyen hayali alan ise perifoveal bölge olarak tanımlanır (Şekil 2.1). Parafoveada 4-6 sıra gangliyon hücresi ve 7-10 sıra bipolar hücre bulunurken perifoveada gangliyon tabakası 2-3 sraya bipolar hücre tabakası ise 5-6 sraya inmektedir(15).



Şekil 2.1. Makulanın topografik anatomisi(16).

Retina tabakası periferde yani göz küresinin ön tarafına doğru incelerek ora serrata hattında sonlanır. Ora serrata adını retinanın sonlanma bölgesindeki dişli görüntüsünden almaktadır. Bu dişli görünüm nazal tarafta daha belirginken temporal tarafta daha düz paterndedir. Ora serrata yapısı limbusta nazalde 5.75 mm temporalde ise yaklaşık 6.5 mm uzaklıkta yer alır. Miyopik gözlerde bu mesafeler artarken hipermetrop gözlerde azalmaktadır. Ora serrata göz ekvatoryal bölgeye 6-8 mm uzaklıktayken makula ekvatoryal bölgeye 18-20 mm arkasında yer alır.

### **2.1.2 Retina Embriyolojisi**

Gestasyonun 22. gününde ön nöral tüpün iki yanal yüzeyi optik oluklar şeklinde gözleri oluşturmaya başlar. Optik oluklar derinleşerek optik çukurları, optik çukurlar da üstleri kapanarak optik vezikülleri oluşturur. Retina, optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden invajinasyon sonucu gelişir. Fetal hayatın birinci ayında optik vezikül yüzey ektodermine yaklaşır ve lens vezikülü belirmeye başlar. Aynı anda optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış kılıfı retina pigment epitelini, iç kılıfı da retinanın diğer katlarını oluşturmaktadır.

### **2.1.3 Retina Histolojisi**

Retina kendi içerisinde dıştan içe doğru 10 tabakadan oluşmaktadır(15) (Şekil 2.2). Dıştan içe doğru sırasıyla:

#### **a) Retina pigment epiteli (RPE)**

Bruch membranı ile nörosensöryel retina arasında bulunan tek katlı hegzagonal şekilli yaklaşık 4-6 milyon küboidal hücreden oluşur. Yoğun melanin pigmenti, fagozom ve melanozom içerir. RPE hücreleri komşu hücreler ile 'zonula okludens' ve 'zonula adherens' adı verilen bağlantı kompleksleri ile birbirlerine sıkı şekilde yapışarak dış kan retina bariyerini oluştururlar. Anatomik olarak optik diskten ora serrataya kadar uzanır. Makula bölgesi RPE'nin en kalın olduğu yerken ora serrataya doğru inceliyor ve siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık gösterir(17).

RPE, dış kısımda koroid iç kısımda fotoreseptör hücreleri ile yakın temas halindedir. Bulunduğu konum itibarıyla önemli metabolik aktivite özelliklerine sahiptir. Özellikle dış kan retina bariyerinin oluşturulması, içerdiği yoğun melanin

sayesinde ışığın soğurulması ve saçılımının önlenmesi, fagozomları sayesinde fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagositozu, dış segmenti çevreleyen mukopolisakkarit matriksin üretimi, A vitamini metabolizması, koryokapillaristen retinaya selektif olarak aktif transport, ısı regülasyonu, yara iyileşmesi görevlerinde yer alır.

#### **b) Fotoreseptör tabakası**

Retinanın koni ve rod olmak üzere iki tip fotoreseptör hücrelerinin bulunduğu tabakasıdır. Toplamda yaklaşık 7 milyon koni, 130 milyon rod bulunmaktadır. Foveola bölgesinde rod bulunmazken koni yoğunluğu en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Bu hücrelerin, görme pigmentleri içeren dış segmentleri ve metabolik aktivitelerinin gerçekleştiği iç segmentleri olmak üzere iki bölümleri vardır. İki segment birbirine silyum adı verilen bir tüp ile bağlanır. Dış segmentler RPE'nin salgıladığı mukopolisakkarit matriks ile sarılmış halde RPE apikal uzantıları ile temas halindedir. İç segment ise elipsoid ve myoid zon olarak iki kısımdan oluşur. Elipsoid zonda mitokondriler yoğun olarak bulunurken myoid zonda ribozom ve golgi cisimcikleri yoğundur(17).

Rodlar, çapları 2-5  $\mu\text{m}$ , boyları 100-120  $\mu\text{m}$  olan çubuk şekilli hücrelerdir. Alacakaranlıkta ve gece görmeden sorumludur ve foveolada bulunmazken periferde doğru sayıları hızla artar, ora serrata bölgesinde sayıları hafifçe azalır.

Koniler ise çapları 5-8  $\mu\text{m}$ , boyları 65-75  $\mu\text{m}$ , basillere göre daha küçük silindirik şeklindeki hücrelerdir. Parlak ışıkta renkli ve keskin görmeden sorumludurlar.

#### **c) Dış limitan membran**

Birbirine komşu fotoreseptör ve Müller hücrelerinin bağlantı bölgelerinden oluşan bir tabakadır. Gerçek bir membran yapısında olmayan bu oluşum fotoreseptörlerin sıra şeklinde düzenli bir dizilimine destek oluşturur. Ora serrata bölgesinde RPE ile birleşir.

#### **d) Dış nükleer tabaka**

Fotoreseptör hücrelerinin nükleuslarının oluşturduğu tabakadır. Boyutlarındaki farklar nedeniyle konilerin nükleusları dış, rodların nükleusları iç tarafta bulunmaktadır.

#### **e) Dış pleksiform tabaka**

Fotoreseptör hücrelerin bir bipolar ve iki horizontal hücrelerin dendritleriyle sinaps yaptığı tabakadır. Dolayısıyla retinanın birinci sinaptik tabakasıdır. Bu oluşan

bağlantıya triad adı verilir. Rodlar tek bir triada sahipken, konların ise birden fazla triadı olabilir. Makula bölgesinde lifler uzamıştır ve foveadan dışa doğru yayılarak henle tabakasını oluşturmaktadır.

#### **f) İç nükleer tabaka**

Görme yolağının 2. sıra nöronları olan bipolar hücrelerinin gövde ve nükleuslarıyla birlikte horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarının bulunduğu tabakadır. Ayrıca bu tabakada interpleksiform, müller ve amakrin hücreleri de bulunmaktadır. Bipolar hücrelerin dendritleri dış pleksiform tabakada fotoreseptör hücreleri ve horizontal hücrelerle sinaps yaparken, aksonları iç pleksiform tabakada ganglion ve amakrin hücrelerle sinaps yapar. Müller hücreleri retinanın homeostasisini ve iskeletini oluşturken horizontal hücreler elektriksel uyarıları düzenler. Amakrin hücreler ise bipolar hücrelerle inhibitör sinapslar yapar.

#### **g) İç pleksiform tabaka**

Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritlerinin sinaps yaptığı tabakadır.

#### **h) Gangliyon hücre tabakası**

Görme yolağının üçüncü sıra nöronları olan gangliyon hücrelerinin nükleusları ve nöroglial hücreler bu tabakayı oluşturur. Makuladan periferine doğru fotoreseptör başına düşen ganglion sayısı giderek azalır.

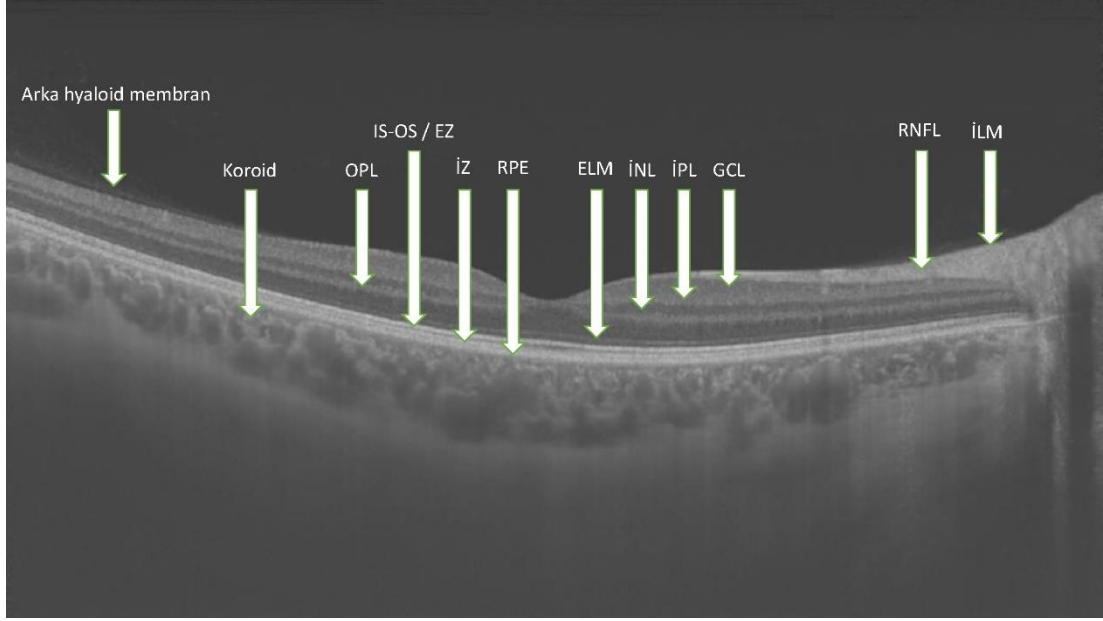
#### **i) Sinir lifi tabakası**

Ganglion hücre aksonlarının bir araya gelmesi ile oluşur. Aksonlar retina yüzeyine paralel olarak seyreder, optik diske yaklaştıkça kalınlığı artar. Makular bölgeden optik diske yay şeklinde uzanan aksonal liflere papillomakular bant olarak adlandırılır. Aksonlar optik diske geldiğinde dik bir açıyla kıvrılarak gözü lamina kribrosadan geçer ve optik sinir olarak gözü terkeder. Gangliyon hücre aksonları 0.6-2 µm kalınlıkta ve lamina kribrosaya kadar miyelinsiz ilerlerken sonrasında miyelinli olarak yoluna devam eder. Ayrıca yüzeysel kapiller ağla birlikte retinal vasküler yapılar bu tabaka içinde seyreder.

#### **j) İç limitan membran**

Retinanın en iç yüzeyinde tüm retina yüzeyini örten müller hücrelerinin ayakları çıkıntıları tarafından oluşturduğu düşünülen gerçek bir membrandır. Anatomik bölgeye göre kalınlığı değişmektedir. Ora serrata yakınlarında 50 nanometreye (nm) kadar

incelirken, ekvatorunda 300 nm, arka kutupta 900 nm kalınlığına çıkmaktadır. Foveada ise yaklaşık 15 nm civarındadır. Ayrıca optik disk yüzeyinde ve damarların üzerinde incelme gösterir. Üç tabakadan oluşmaktadır. İçten dışa sırasıyla lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksternadan oluşmaktadır.



**Şekil 2.2.** Retinanın anatomik katmanları.

**ELM:** Dış limitan membran, **GCL:** Gangliyon hücre tabakası, **İLM:** İç limitan membran, **İNL:** İç nükleer tabaka, **İPL:** İç pleksiform tabaka, **İZ:** İnterdijitasyon zonu, **IS-OS / EZ:** İç ve dış segmentler / Elipsoid zon, **OPL:** Dış pleksiform tabaka, **RNFL:** Retina sinir lifi tabakası, **RPE:** Retina pigment epiteli.

#### 2.1.4 Retina Damar Yapısı

##### a) Arterler

Retinanın dış üçte birlik kısmı (dış pleksiform tabakaya kadar), koroidal vasküler yapılardan köken alan koryopakillaristen diffüzyonla beslenirken, iç üçte ikilik kısmı ise internal karotis arterin ilk dalı olarak ayrılan oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter tarafından beslenmektedir(18).

**Santral retinal arter:** Oftalmik arterin ilk dalıdır ve çapı yaklaşık 0.28 mm'dir. Optik sinirle birlikte öne doğru gelerek göz küresinin yaklaşık 10-15 mm gerisinden optik sinirin içine girer. Optik sinirin merkezinde santral retinal venle birlikte lamina kribrozadan göz küresine girer. Santral retinal arter üst ve alt retinal dallara ardından



nazal ve temporal dallara ayrılır. Optik disk sınırında arter çapları yaklaşık 0.1 mm'dir ve bu bölgede elastik fibril ve internal limitan membran içermezler. Bu nedenle optik diskten sonrası arteriol olarak adlandırılır(18).

**Silioretinal arter:** Optik diskin temporal kenarından çıkar ve makula bölgesini besler. Koroidden köken alan, optik disk etrafındaki Zinn arter çemberinden beslenir. Normal popülasyonda %6-20 sıklıkta bulunmaktadır.

#### **b) Venler**

Retinal venler gözün ekvator bölgesinden itibaren arterler ile birlikte seyrederek. Venler optik diskte birleşerek santral retinal veni oluşturur ve santral retinal arterin girdiği yerden optik siniri terk eder. Normal bir gözde ven arter oranı yaklaşık 3/2'dir. Optik sinir bölgesinde ven arterin lateralinde seyrederek. Ven, subaraknoid boşlukta çaprazlaşır ve bu boşlukta artere göre daha uzun bir seyri vardır. Santral retina ven, superior oftalmik ven ile veya direk olarak kavernoöz sinüse drene olur(18).

#### **c) Kapiller**

Retina damar sisteminde arter ve venler arasında şantlar bulunmaz, iki sistem birbirine kapiller vasıtasıyla bağlanmaktadır. Kapiller sadece endotel hücreleri, perisitler ve bazal membran ile sarılı vasküler yapılardır. Endotel hücreleri arasında kesintisiz sıkı bağlantılar vardır. Bu yapı sayesinde iç kan retina bariyeri sağlanmış olur. Endotel hücreleri mitoz yapma yeteneğine sahip olması sayesinde vasküler hasar sonrasında kan-retina bariyerinin yeniden oluşması mümkün olabilmektedir. Kapiller ağ afferent arteriol, efferent venül ve aralarında bağlantı sağlayan kanaldan oluşur. Retinada iki ayrı kapiller ağ mevcuttur. Derin kapiller ağ iç nükleer tabakada yer alırken yüzeysel kapiller ağ ise sinir lifleri ve gangliyon hücre tabakaları arasında yer alır.

#### **d) Lenfatikler**

Retinada lenfatik damar bulunmamaktadır.

### **2.1.5 Retina Kan Bariyerleri**

Retinanın kan bariyerleri iç ve dış olmak üzere iki kısımda incelenebilir.

Dış kan retina bariyeri komşu RPE hücreleri arasındaki zonula okludens ve zonula adherens gibi sıkı bağlantı yapılarından oluşmaktadır.

İç kan retina bariyeri ise retina kapillerlerinin endotel hücreleri ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotel hücreleri aralarında bulunan sıkı bağlantılar sayesinde flöresein gibi küçük elementlere karşı geçirgen değildir. Ancak diyabet gibi mikrovasküler yapıları etkileyen hastalıklar varlığında kapiller geçirgenliğinde artış meydana gelmektedir(19).

## 2.2 Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olup retinanın prekapiller arteriollerini, kapillerlerini ve venüllerini tutan vaskülopati ve nöropati tablosudur(20).

### 2.2.1 Epidemiyoloji

Dünyada diyabet prevalansı her geçen gün artış göstermektedir. Artışın en önemli sebepleri olarak nüfus artışı, yaşlanma, sedanter yaşam tarzı ve obezite olarak gösterilmektedir(21). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2019'da yayınladığı diyabet atlasında her 11 yetişkin insandan birinde olmak üzere toplam 463 milyon diyabet hastasının olduğu ve bu sayısının 2030'da 579 milyon, 2045'te ise 700 milyon olabileceği düşünülmektedir(1). DRP sıklığı da artan diyabet prevalansı ile doğru orantılı olacak şekilde artmaktadır. Kempen ve ark. yaptığı bir çalışmada tip 1 DM hastalarının %86'sında, tip 2 DM hastalarının %40'ında DRP bulgularının olabileceği tahmin edilmektedir(22). Ülkemizde çoklu merkezli yapılan bir çalışmada ise DM süresi 5 yıl altında olan tip 1 DM hastalarında DRP sıklığı %5.8 iken, 20 yıl üzerindekielerde bu oran %59.3'e yükselirken; tip 2 DM hastalarında ise bu oranlar sırasıyla %11.7 ve %60.4 olarak gösterilmiştir(23). Benzer şekilde Yanko ve ark.(24) çalışmasında, 11-13 yıllık tip 2 DM tanılı hastalarda DRP prevalansı %23 iken 16 yıldan daha uzun süreli tip 2 DM tanılı olanlarda ise bu oran %60 olarak bulunmuştur.

### 2.2.2 Risk Faktörleri

Risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak iki kısımda incelenebilir.

#### Değiştirilebilir faktörler:

**a) Hiperglisemi:** DM hastalarında kan şekerinin sıkı kontrolü ve takibi sonucunda mikrovasküler komplikasyonların azaldığı hatta tedavi bitimi sonrasında da koruyucu

etkisinin devam ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu konuda yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları çalışmasına 726'sında DRP olmayan, 715'inde hafif nPDR olan toplam 1441 tip 1 DM hastası dahil edilmiş ve hastalar 6.5 yıl takip edilmiştir. Hastalar aldıkları tedavinin yoğunluğuna göre ikiye ayrılarak yapılan analizde yoğun tedavi grubunda DRP gelişme riski oranında %76, retinopati progresyonunda %54, lazer fotokoagülasyon (LFK) ihtiyacında %51, ciddi nPDR veya proliferatif evre DRP (PDR) gelişim risk oranında %47 azalma kaydedilmiştir(25, 26). Birleşik Krallık Prospektif Diyabet çalışmasında 3867 yeni tanı tip 2 DM hastası randomize kontrollü olarak değerlendirmeye alınmıştır. Sıkı bir şekilde kan şekeri regülasyonu yapılan grupta konvansiyonel gruba kıyasla DRP progresyon hızında %21, LFK ihtiyacında %29 azalma kaydedilmiştir. Hatta çalışmadan elde edilen başka bir veri de HbA1c değerindeki her %1'lik düşüşün; DRP gelişiminde %40, görmeyi tehdit eden DRP'de %25, lazer tedavi ihtiyacında %25 ve körlük oranında %15 oranında azalma sağladığı ön görülmüştür(27, 28).

**b) Sistemik Kan Basıncı:** Yapılan birçok çalışma sistemik kan basıncı regülasyonunun DRP gelişim, progresyon ve ilişkili komplikasyon oranlarını anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir(29-31). Zheng ve ark.(32) yaptığı çalışmada sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lik artışın DRP riskini 1.23 kat, görmeyi tehdit eden retinopati riskini 1.19 kat artış yarattığını vurgulanmıştır. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması, kan basıncı hedef değeri olarak 150/85 mmHg olarak belirlenen grupta, hedef değer 180/105 mmHg olan gruba göre mikroanevrizma, sert eksuda ve yumuşak eksuda ya da atılmış pamuk tarzı spotlarda (cotton-wool spot) anlamlı derecede azalmanın olduğu gösterilmiştir(33).

**c) Serum Lipidleri ve Obezite:** Serum lipid düzeylerinin ve özellikle de obezitenin DM ile ilişkisi uzun yıllardır bilimektedir. Yapılan çalışmalarda da yüksek serum lipid düzeylerinin makulada eksuda oluşumuna neden olduğu ve serum lipid düzeyleri kontrol altına alındığında makuladaki eksudasyonun gerilediği gösterilmiştir(34, 35). Obezite ve DRP gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada ise diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında, vücut kitle indeksi >30 kg/m<sup>2</sup> olan tip 1 DM olgularında obezitenin DRP gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir(36).

**d) Sigara:** DRP gelişimi ve progresyonu üzerine etkisi net olarak gösterilememiş

olmasına rağmen trombosit agregasyonu ve vazokonstrüksiyona sekonder doku hipoksisi nedeniyle DRP seyrini kötü yönde etkileyebileceği düşünülmektedir(37).

**e) Fiziksel inaktivite:** Obezite riskini arttırdığı için dolaylı olarak DRP gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.

#### **Değiştirilemeyen faktörler:**

**a) DM tipi ve süresi:** DM süresi değiştirilemeyen risk faktörleri arasında en önemli prognostik faktördür. DM süresi uzadıkça orantılı şekilde DRP insidansı ve ciddiyeti de artmaktadır(38). İlk tanı sonrasında 4., 10. ve 25. yıl sonuçlarını inceleyen bir çalışmada diyabet süresi arttıkça DRP insidansında ve var olan DRP'nin ciddiyetinde artış izlenmiştir(39-41). Skrivarhaug ve ark.(42) çalışmasında, tip 1 DM hastaları tanı aldıktan 24 yıl sonra %90'ında DRP ve %10'unda PDR geliştiğini göstermiştir. Tanı anında tip 2 DM hastalarının beşte birinde DRP bulgusuna rastlanmaktadır ve bu oran hastalığın süresi ilerledikçe artmaktadır(38).

Yapılan bazı çalışmalarda 20 yıl sonunda, tip 1 DM hastalarında tip 2 DM'e göre DRP oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durumu ise tip 1 DM hastalarının metabolik kontrollerinin daha iyi olmasına bağlamışlardır(43, 44).

**b) Cinsiyet:** Yapılan çalışmalarda küçük farklılıklar olsa da hem nPDR hem de PDR gelişiminde cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunamamıştır(35).

**c) Genetik faktörler:** Tek yumurta ikizleri incelendiğinde dizigotik ikizlere kıyasla DRP ortaya çıkış süreci ve şiddetinin daha çok benzerlik göstermesi DRP gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca aldoz redüktaz, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümör büyüme faktörü-beta 1 ve angiotensin converting enzim genlerindeki polimorfizmlerin DRP ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(45-48).

**e) Irk ve etnik köken:** Avrupa ile Yeni Zellanda ve Pasifik bölgesindeki DRP prevalansını karşılaştıran bir çalışmada, prevalans farkı saptanmamış olup Polinezyalılarda diğer Avrupa ülkelerine kıyasla ciddi DRP sıklığına daha fazla rastlanılmıştır(49). Başka bir çalışmada, Birleşik Krallık'ta yaşayan güney Asya kökenlilerde DRP sıklığı, Avrupa kökenli beyazlara oranla daha fazla çıkmıştır(50).

**f) Puberte ve Gebelik:** Tip 1 DM hastalarında puberte ve gebelik döneminde DRP agresif şekilde progresyon gösterebilir. Yapılan bir çalışmada puberte öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında bu süreçte DRP gelişme riskinin %30 olduğu ve puberte

sonrasında DRP'nin daha hızlı progresse olduğu bildirilmiştir. Bu durumun nedeni puberte sonrasında kan düzeyleri artan büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve seks hormonlarına bağlanmıştır(51).

Gebelikte ise DRP seyrinde 2.3 kat kötüleşmenin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu değişiklikler geçici olmakta ve gebelik sonrasında gerilemenin olduğu bildirilmektedir(52). Hatta yapılan bir çalışmada gebelik geçiren ve geçirmeyen DM olguları arasında DRP şiddetlerinin benzer olduğu görülmüştür(53).

### **2.2.3 Patogenez**

Gelişmiş ülkelerde körlüğün önemli bir nedeni olan DRP hiperglisemi, bazal membran kalınlaşması, perisit kaybı, mikroanevrizmalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA) ve sonunda hemoraji ve traksiyonel retina dekolmanı yoluyla körlüğe yol açabilen preretinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. 1977'de Cohen DRP'yi başlatan en önemli faktör olarak şeker kontrolünün olmamasını ilk kez öne sürdüğünden beri, bu konuda çok sayıda tartışma olmuştur(54). Ancak halen DRP'nin neden olduğu konusundaki kesin mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Bu konuda hastalığın başlangıcını ve tipik seyrini açıklamak için birçok çalışma yapılmıştır.

DRP ilerledikçe, kan retina bariyerinde bozulmalar meydana gelir ve bu da vasküler geçirgenlikte artışa ve kandan plazmanın ekstrasvazasyonuna neden olur. Sıvı elementlerin hücre dışı boşluktan emilmesi, dış retina katmanlarında lipoprotein birikintileri bırakmaktadır(55). Bunlar oftalmoskopik olarak sert eksüdalar olarak görülebilir. Küçük retinal damarlardan çok fazla plazma sızıntısı olduğunda, hücre dışı sıvı birikimi meydana gelir. Bu ödem ya retinanın merkezi alanlarını etkileyebilir ya da arka kutbun her tarafına yayılabilir. Fokal ödemde, sızan mikroanevrizmaların retinal kalınlaşmaya neden olduğu düşünülmektedir. Genellikle sert eksüdalar bir halka şeklinde bu mikroanevrizmaları çevrelerler(55). Şiddetli diyabetik maküler ödem vakalarında, genişlemiş retinal kapiller yataktan veya İRMA'lardan intraretinal bölgeye sızıntı meydana gelebilir(56). Eğer bu sızıntı merkezi görme alanında yani fovea merkezinde meydana gelirse görme düzeyinde azalmalar başlar.

PDR evresi ise anjiyogenezin başladığı ve bunun sonucunda mevcut kılcal damarlardan yeni kan damarlarının oluştuğu evredir. Bu kan damarları genellikle

retina neovaskularizasyonunda retinanın perfüze olan ve olmayan alanları arasındaki arayüzde ortaya çıkar(57). Neovaskularizasyon optik disk kenarından (ODNV) veya retinanın farklı bölgelerinde (NVE) başlayabilir. Bu yeni damarlar son derece olgunlaşmamış, kırılmalı ve geçirgendir. Çok kolayca kanayarak vitreus kanamasına neden olabilir(58).

Patogeneizde önemli bir yer tutan diğeri bir faktör de anjiyogenik molekül olan vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). VEGF endotel hücrelerinin büyümesini, yeni damar oluşumunu ve damar geçirgenliğini arttıran potent bir dimerik glikoproteindir. 7 farklı alt gruptan oluşan VEGF'nin anjiyogenez özelliğinin en fazla olduğu VEGF-A tedavi yöntemleri konusunda üzerinde en çok durulan alt tipidir(59, 60). VEGF salınmasında özellikle ortamdaki oksijen seviyesindeki düşüklük başta olmak üzere düşük glikoz seviyesi ve oksidatif stres gibi faktörler rol oynamaktadır. VEGF reseptörleri aktive olduğunda fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz proteinleri gibi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyon fazlarını başlatır. Hatta var olan endotel hücreleri arasında fenestrasyona neden olarak vasküler geçirgenliği artırır(61). Bu nedenlerle DRP ve DMÖ patogenezinde rol oynayan VEGF kan retina bariyerinde meydana getirdiği değişimler nedeniyle en önemli vazoaktif proteindir.

#### 2.2.4 Diyabetik Retinopati Bulguları

Erken dönemde DRP genellikle asemptomatiktir. Bu dönemde tanı ancak rutin oftalmolojik muayene sırasında konulabilir. İleri evrelerde ise hastanın görmede bulanıklık, uçuşmalar, distorsiyon ve görme kayıpları şikayetleri başlar.

Muayenede görülebilecek bulgular şunlardır:

**Mikroanevrizmalar:** Kapiller endotel hücrelerinin perisit kaybına ikincil gelişen damar anomalileridir. DRP'nin en erken bulgularındandır. Muayenede damar ağları üzerinde kırmızı noktalar halinde izlenirler (Resim 2.1).

**Noktasal veya yama tarzı kanamalar:** Retina yüzeyinde veya daha derin katmanlardaki mikroanevrizmaların rüptürü sonucunda oluşur (Resim 2.1).

**Mum alevi şekilli kanamalar:** Yüzeysel sinir lifi tabakasında oluşan kıymık benzeri kanamalardır (Resim 2.1).

**Retina İçi Kanama:** Perisit defektleri nedeniyle çeper yapısı bozulmuş kapiller, venüller ve mikroanevrizmaların yırtılması sonucu oluşurlar. DRP'de görülen retina içi kanamalar genellikle dış pleksiform ve iç nükleer tabakalar arasında yerleşim gösterirler.

**Retina ödem ve sert eksudalar:** Kan retina bariyerindeki bozulmalar sonucu damardan serum proteinleri, lipidler ve proteinlerin sızıntısı artar. Bunun sonucu interstisyel bölge hacmi artarak retinal ödem tablosu oluşur. Lipit ve proteinler kümeleşerek eksuda görüntülerini oluşturur(62) (Resim 2.1).

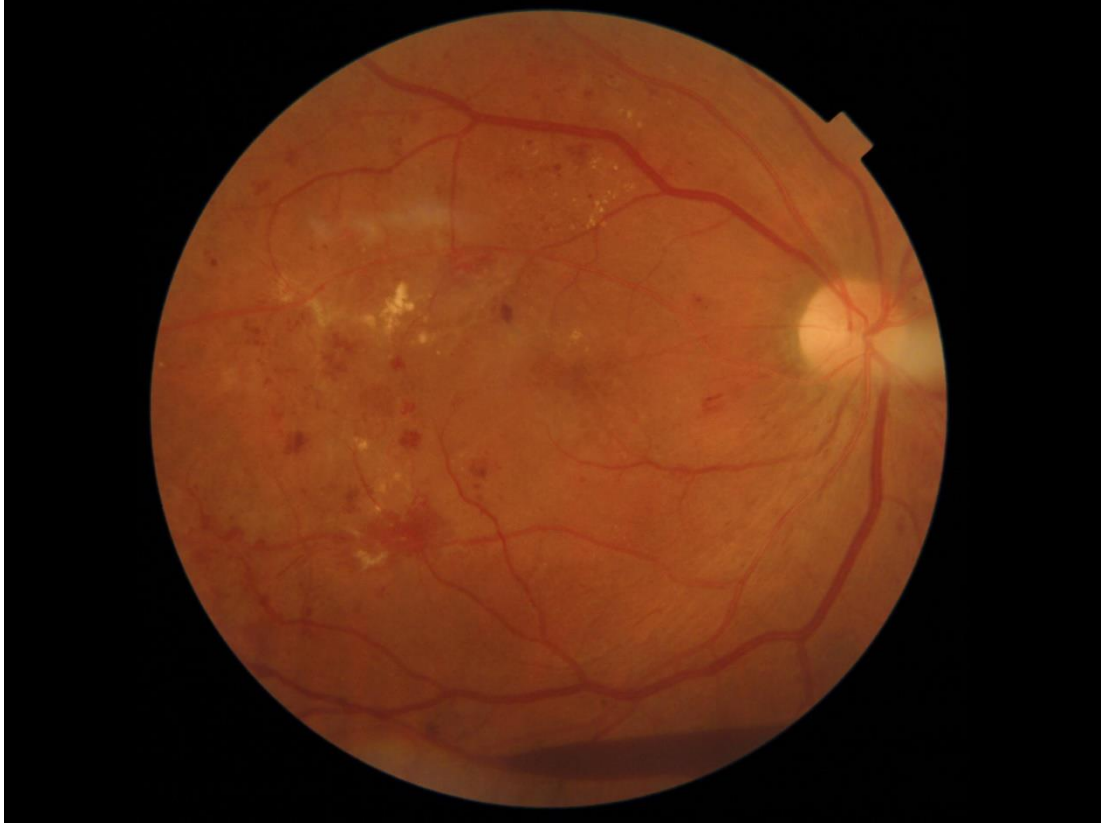
**Atılmış pamuk manzarası (yumuşak eksuda):** Prekapiller arteriollerin oklüzyonu sonucu sinir lifi tabakasında iskemiler meydana gelir. Bu görüntü genellikle vasküler yapıların bozulmaya başladığı mikroanevrizmaların çevresinde izlenir(62) (Resim 2.1).

**Venöz boncuklanma (dilatasyon):** Genellikle iskemi varlığında ven duvarlarında incelmeye, kıvrımlanma artışı ve yer yer dilatasyon meydana gelir. Venöz boncuklanma dolaylı olarak retinal kan akımının yavaşladığının ve proliferatif retinopatiye ilerleyebileceğinin önemli bir göstergesidir.

**İntraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA):** Genellikle iskemik kalan retina komşuluğunda, proliferatif evrenin öncüsü kabul edilen, retina katmanları içerisinde yerleşimli vasküler değişikliklerdir (Resim 2.1).

**Neovaskülarizasyon (NV):** İç retina katmanlarında iskemiye ikincil üretilen VEGF nedeniyle yeni yapısal olarak sorunlu damarlanmalar oluşmaya başlar. İlk aşamada retina iç yüzeyi ile iç limitan membran arasında venöz endotelin proliferasyonu izlenir. Daha sonra oluşan bu damar yapısı zamanla iç limitan membranı delerek vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterir. Fundus muayenesinde tül şeklinde ince ağsı damarsal görünüm olarak izlenir. Bulunduğu yere göre ikiye ayrılır. Optik disk kenarında yerleşim gösterenler ODNV, optik disk haricinde retinanın herhangi bir yerinden başlayan neovaskülarizasyonlar ise NVE (Neovascularization elsewhere) olarak isimlendirilir (Resim 2.1).

**Preretinal veya vitre içi hemorajiler:** İleri evre DRP hastalarında genellikle duvar yapısı zayıf olan NV'lerden kaynaklanan, ILM veya hyaloid membran nedeniyle retina önüne sınırlı veya vitreus içerisine olan kanamalardır (Resim 2.1).



**Resim 2.1.** İleri evre DRP hastasının sağ gözündeki mikroanevrizmalar; alev, noktasal ve yama tarzı hemorajiler; sert ve yumuşak eksudalar; İRMA, NVE ve buna bağlı oluşmuş alt tarafta görülen preretinal hemoraji alanı.

### 2.2.5 Diyabetik Retinopati Sınıflandırması

DRP tanısı, tedavisi ve takibinin en doğru şekilde yapılabilmesi için sınıflandırılması gerekmektedir. ETDRS grubunun 1991 yılında yayınladığı stereoskopik renkli fundus fotoğrafları ile derecelendirilmesi günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma yöntemidir(11). Bu sınıflamada DRP kendi içerisinde vazoproliferasyon olmayanlar (nPDR) ve olanlar (PDR) şeklinde iki başlıkta incelenebilir. nPDR ise kendi içinde erken nPDR, orta nPDR ve ileri nPDR olmak üzere 3 grupta değerlendirilir. PDR ise kendi içinde erken PDR, yüksek riskli PDR ve ileri PDR olarak 3 gruba ayrılır.

#### a) Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

**Erken nPDR:** Hastalığın en erken bulgularından olan mikroanevrizma ve/veya mikrohemorajilerin görüldüğü evredir (Resim 2.2). Erken evre nPDR'nin, 1 yıl



içerisinde PDR'ye evrilme riski yaklaşık %5-10 olarak gösterilmiştir(40). Yıllık kontrol yeterli görülmektedir(63).



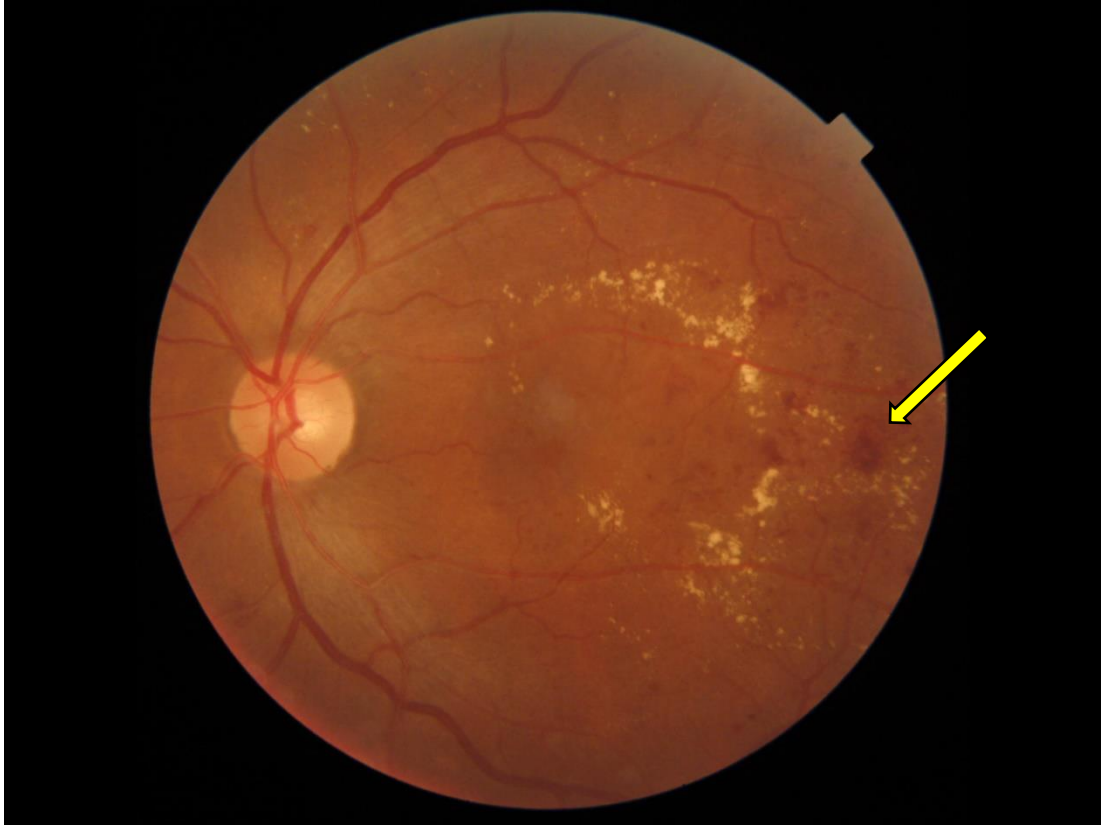
**Resim 2.2.** Erken evre nPDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler.

**Orta nPDR:** Hafif nPDR bulgularına ek olarak noktasal ve yama tarzı hemorajiler ile 2 kadrandan az venöz boncuklanmalar, yumuşak ve sert eksudalar görülebilir (Resim 2.3). Bu evredeki hastalığın 1 yıl içerisinde PDR'ye evrilme riski yaklaşık %16 olarak gösterilmiştir(64). Riskin artmış olması nedeniyle bu evredeki hastalara 6 ayda bir kontrol önerilmektedir(63).



**Resim 2.3.** Orta evre nPDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler, sert ve yumuşak eksudalar.

**İleri nPDR:** Bu evrede 4 kadranda hemoraji, mikroanevrizma, en az 2 kadranda venöz boncuklanma ve yumuşak eksuda ile en az 1 kadranda İRMA görülmektedir (Resim 2.4). İç retina katlarında ciddi hipoksinin varlığını düşündürür. FA'da kapiller non-perfüzyon sahaları izlenebilir. Bu evredeki hastalığın 1 yıl içerisinde PDR'ye evrilme riski yaklaşık %45-75 olarak gösterilmiştir(65). PDR'ye dönüşümdeki yüksek risk nedeniyle bu evredeki hastalar 2-4 ayda bir kontrol edilmelidir(63).



**Resim 2.4.** İleri evre nPDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler, yaygın sert eksudalar ve İRMA (sarı ok).

#### **b) Proliferatif Diyabetik Retinopati**

Proliferatif evrenin göstergesi olan neovaskülarizasyonun izlenmeye başladığı evredir.

**Erken PDR:** Retina yüzeyinde NVE bulunması veya 1/3 disk çapından küçük ODNV ile karakterizedir (Resim 2.5).



**Resim 2.5.** Erken evre PDR hastasına ait fundus fotoğrafında yer alan mikrohemorajiler, eksudalar ve 1/3 disk çapından küçük ODV.

**Yüksek riskli PDR:** 1/3 disk çapından daha büyük NVD, 1/3 disk çapından küçük NVD ile birlikte preretinal hemoraji/vitreus hemorajisi veya NVE ile birlikte preretinal hemoraji/vitreus hemorajisinden herhangi birisinin olması durumudur (Resim 2.1).

**İleri PDR:** PDR'nin en şiddetli formudur. Artık neovaskülarizasyona fibröz komponent de eşlik ederek membranlar oluşmaya başlar.

### 2.2.6 Diyabetik Makulopati (DMP) ve Makula Ödemi (DMÖ)

DMP, DM tanılı hastaların görme kaybı şikayetlerinin en önemli nedenidir(66). DMP karşımıza eksudatif (fokal ve diffüz makula ödemi) ve/veya iskemik makulopati şeklinde çıkmaktadır. En sık karşılaşılan ve tedavi imkanının olduğu form eksudatif makulopati iken, en az rastlanan ve en kötü prognozlu olan form ise iskemik makulopatidir. DMÖ ise retina makular bölgede ekstrasellüler alanda sıvı birikimi ve retina kalınlığındaki artış olarak tanımlanır.

### a) DMÖ Epidemiyolojisi

Günümüz epidemiyolojik verilerinin ana kaynağını DRP üzerine geniş kapsamlı çalışmalar yapan Wisconsin ve Framingham gruplarına aittir. Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre tip 1 DM hastalarında 20 yıl diyabet sonrası PDR ve 15 yıl diyabet sonrası DMÖ prevalans oranları sırasıyla %50 ve %18 olarak bulunmuştur. Tip 1 DM hastalarında maküler ödem prevalansı diyabet süresi 5 yıldan az ve 20 yıldan fazla olanlarda sırasıyla %0 ve %29 bulunmuştur. Tip 2 DM hastalarında 20 yıl diyabet sonrası PDR ve 15 yıl diyabet sonrası DMÖ prevalans oranları sırasıyla %20 ve %25 olarak bulunmuştur(38, 67, 68).

Beaver Dam grubu çalışmasında 43-86 yaş arası 395 eski, 50 yeni diyabet tanılı hasta incelemiştir. DRP, PDR ve DMÖ prevalansları sırasıyla %36.8, %1.8 ve %3.0 olarak bulunmuş ve aynı çalışmada 30 yaş üstü hem tip 1 hem de tip 2 DM grubunda diyabet süresinin uzaması ile DRP ve DMÖ prevalansının arttığı bildirilmiştir(69).

1980-2008 yılları arasında hazırlanmış otuz beş makalenin değerlendirildiği bir derlemede DM hastaları içindeki DRP, PDR, DMÖ prevalansları sırasıyla %34.6, %7.0 ve %6.8 olduğu gösterilmiştir(8).

Ülkemizden yapılan çalışmalardan Taş ve ark.(70) 14 ayrı merkezden aldığı 2362 hastanın verilerine göre DRP prevalansını %30.5, 30 yaş altı tanılı grupta toplam DMÖ oranı DM süresi 4 yıldan az ve 20 yıldan fazla olan grupta sırasıyla %1.4, %27.8 olarak, 30 yaş üstü grupta ise toplam oran %3.4 olarak göstermişlerdir. İdil ve ark.(71) yaptığı çalışmada ise 30 yaş üstü tanı alan grupta prevalans oranlarını DM süresi 5 yıldan az, 6-14 yıl arası ve 15 yıldan daha uzun olan gruplarda sırasıyla %8.2, %19.7 ve %42 olarak bildirmişlerdir.

Sıkı glisemik kontrolün DRP, dolayısıyla DMÖ ve hatta tedavi gerektiren DMÖ gelişimi riskini azalttığı bilinmektedir(72, 73). Gebelik döneminde glisemik kontrol kötüyse ve preeklampsi varlığında DMÖ gelişiminde önemli bir artış meydana gelir(74). İntraoküler cerrahiler ve fotokoagülasyon tedavisi DMÖ'yü şiddetlendirebileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur(75, 76).

### b) DMÖ Patolojisi ve Patofizyolojisi

DRP tüm retinayı etkileyen bir hastalık olsa da en sık etkilenen bölge makula bölgesi olmaktadır. DMÖ tüm DRP evrelerinde görülebilir ancak DRP şiddetine göre artış

göstermektedir. Sırasıyla hafif nPDR, orta-ileri nPDR'de ve PDR'de %3,%38 ve %71 oranında makula ödemi bildirilmiştir(67). Retinanın homeostazisi günümüzde halen net anlaşılmamış olsa da retinal kapiller duvarındaki geçirgenlik artışının sıvı geri alım kapasitesini geçtiği anda ödem olduğu düşünülmektedir. Makulanın bu süreçte daha fazla etkileniyor oluşu birçok nedene bağlanmıştır. Bu nedenler arasında makulada yüksek hücre yoğunluğu, foveal bölgedeki yüksek metabolik aktivite, makulanın dış pleksiform tabakasındaki hücreler arası bağların zayıf olması ve makula merkezinde foveal avasküler zonun bulunması sayılabilir.

**Kan Retina Bariyeri (KRB) Yıkımı:** DRP erken evrelerinden itibaren hiperglisemi ile birlikte kapiller duvarlarındaki bozulmalar sonucu sıvı geçirgenliğinde artış oluşmakta ve ekstrasellüler alanda sıvı birikimi meydana gelmektedir(75). Süreç devam ettiği sürece kapillerde mikroanevrizmalar, oklüzyonlar ve mikroenfarktler oluşmaya başlar(77). Kan retina bariyerini oluşturan endotel hücreleri arasındaki bağlantı elemanları ve transendotelyal taşıyıcı veziküllerin vücudun başka bölgelerindeki kapiller endotel hücrelerine kıyasla daha az olması da KRB'yi daha zayıf kılmaktadır. Ayrıca lökostatiz durumunda aktive nötrofiller retinal kapiller duvarında birikerek hem oluşturdukları reaktif oksijen ürünleri ve inflamatuvar sitokinler ile hem de lokal tıkanıklıklar oluşturarak KRB bozulmasına katkıda bulunabilirler(78). Diğer yandan kan şekerinin uzun süre boyunca yüksek seyretmesi, serbest oksijen radikalleri ve ileri glikasyon son ürünleri, VEGF-A'nın salınımına katkıda bulunurlar. VEGF artışı endotel hücreler arasındaki sıkı bağlantı elemanlarından olan okludin ve zonula okludens-1 moleküllerini fosforile ederek fonksiyonlarını yitirmeye sebebiyet vermekte, sıvı ve büyük moleküllerin damar dışına çıkışına neden olmaktadır(55).

**Vazoaktif Faktörler:** DRP'de süreç ilerledikçe mikroanevrizmalar ve lokal oklüzyonlar meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak iskemik kalan retina bölgelerinden Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (HIF-1), plasental büyüme faktörü (PGF) ve özellikle de VEGF ekspresyonunda artış görülmektedir. VEGF endotel hücreleri üzerine etkisiyle yeni damar oluşumunu tetiklerken var olan damarlarda da vasküler geçirgenliği arttırmaktadır(79). VEGF'in bu kemotaktik özelliği sayesinde enflamasyonu tetiklemesi ve lökostatizi arttırması nedeniyle hücresel düzeyde pek çok

yolağın ortak noktasını oluşturur. Bu özellikleri sebebiyle VEGF, DMÖ tedavisinin başlıca hedeflerinden biri olarak görülür(80).

Tümör nekroz faktör- $\alpha$ , interlökin-6, transforme edici büyüme faktörü  $\beta$ , hepatosit büyüme faktörü gibi diğer bazı faktörler de vasküler geçirgenliği artırarak DMÖ patogenezinde rol oynamaktadır(81).

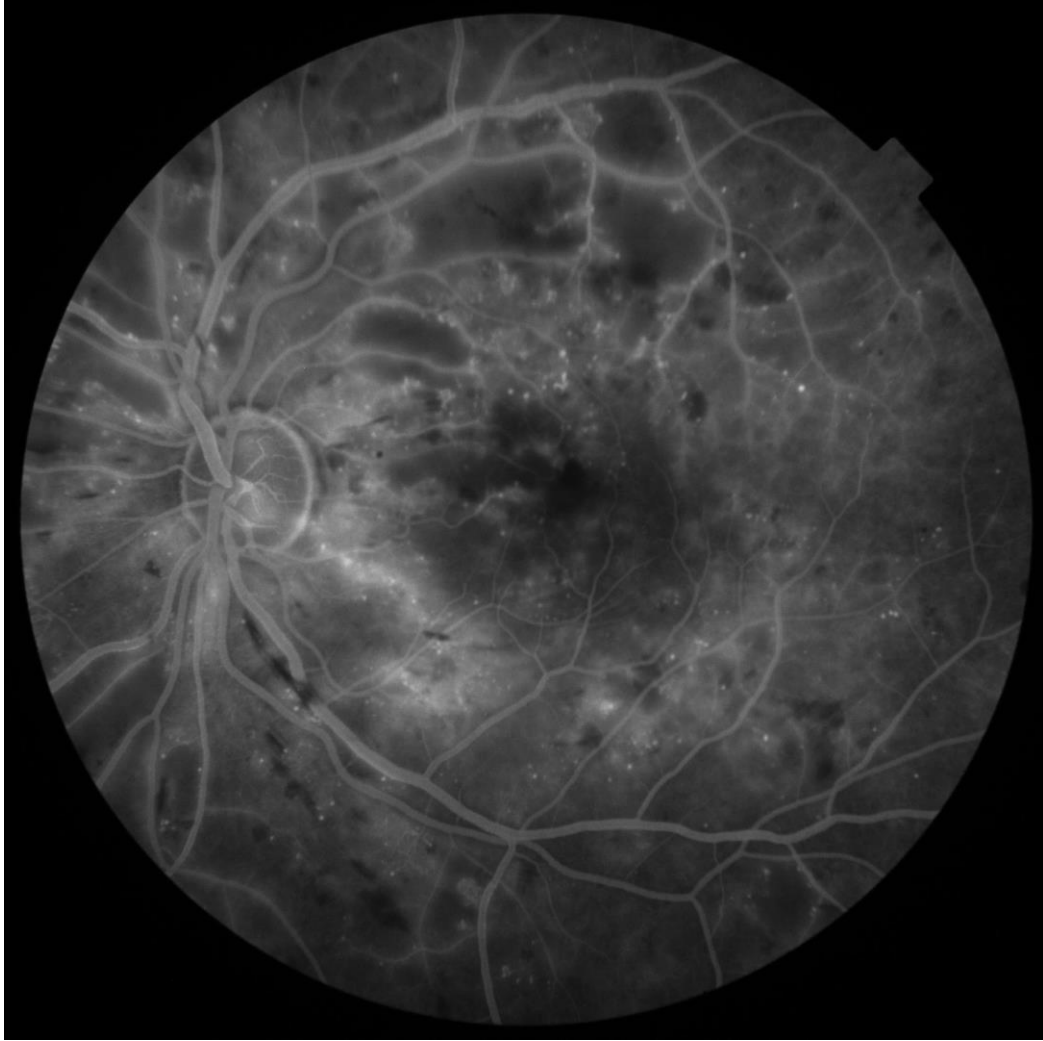
### **Vitreoretinal Yüzey Değişikleri**

Retina iç yüzeyindeki kalın arka hyaloid, epiretinal membran ve patolojik olarak oluşmuş fibrovasküler traksiyonel membranlar nedeniyle gerilen retina stres altına girer. Oluşan traksiyon nedeniyle retinanın hidrostatik basıncı azalması sonucu vasküler ve doku kompartmanları arasındaki hidrostatik basınç gradiyentinde ve dolayısıyla makula ödeminde artış izlenir.

Makula ödemi, traksiyonel membranların mekanik etkisine bağlı da oluşabilir. Kan şekerinin uzun süre yüksek seyretmesi ILM'de kalınlaşmaya ve dolayısıyla da makulanın oksijenasyonunda azalmaya neden olabilir. Bu mekanizmayla lokal iskemiye ikincil makula ödemi izlenebilir(82).

### **c) İskemik Makulopati**

İskemik makulopati foveayı çevreleyen kapiller damar yatağında tıkanıklar sonucu görülen, DRP'nin en kötü prognozlu durumlarından birisidir. Aynı DMÖ gibi DRP'nin her evresinde görülebilse de ileri evre hastalıkta daha sık karşımıza çıkmaktadır. DMÖ'nün aksine makular kalınlıkta azalma ve retinal katmanlarda düzensizlikle kendini gösterir. Fundus muayenesiyle ayrımı zordur, ancak OKT'de retina iç tabakalarının dezorganizasyonu (DRIL) varlığı, OKTA'da FAZ genişlemesi ve düzensizleşmesi ile Floresein anjiyografide foveada hipoflöresan alanların artışıyla tanı konulabilir (Resim 2.6). Görme keskinliğinde belirgin azalma ile karakterize olup tedavisi genellikle mümkün değildir.



**Resim 2.6.** Floresein anjiyografi çekiminde makulada hipofloresan alan artışıyla karakterize DRP'ye bağlı makular iskemi bulgusu.

#### **d) DMÖ Sınıflandırması**

DMÖ, DRP hastalarında görme azalması şikayetinin en sık nedeni olduğu için sınıflaması ve evrelemesi tedavi ve/veya takip kararı vermede önemli yer tutmaktadır. DMÖ oluşum mekanizması halen tam olarak belli değildir, sıklıkla PDR hastalarında görülse de nPDR evrelerinde de görülebilmektedir. Makula bölgesindeki damarsal bozukluklara ikincil geçirgenlik artışı ve retinal mikrovasküler değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Günümüzde DMÖ için en çok kullanılan sınıflama ETDRS tarafından düzenlenen klinik anlamlı yani tedavi edilmesi gereken makula ödemi tanımıdır. Bu sınıflamaya



göre DMÖ'nün klinik anlamlı maküler ödem sayılabilmesi için aşağıdaki 3 kriterden en az birine sahip olması gerekir:

- FAZ merkezinde ya da 500 mikrona kadar olan uzaklıktaki retinanın kalınlaşması,
- FAZ merkezinde ya da 500 mikrona kadar olan uzaklıkta, komşuluğundaki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar.
- FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda herhangi bir bölüme yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması.

Bu üç kriterden en az birisi bulunup klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) sayılan hastaların tedavi altına alınmaları gerekir. Bu hastalar tedavi edilmediği takdirde %32'sinde görme keskinliğinde 3 yıl içerisinde 3 sıra veya daha fazla azalma bildirilmiştir(83).

### **2.2.7 DRP Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri**

#### **a) Oftalmoskopi**

DRP muayenesinin ilk ve temel basamağını oluşturur. Direkt veya indirekt oftalmoskopi ile yapılabilir. Bu muayene ile retinal hemorajiler, sert ve yumuşak eksudalar ile neovaskülarizasyon gibi birçok retinal patoloji izlenebilir.

#### **b) Renkli Fundus Görüntüleme**

Santral ve periferik fundusa ait fotoğrafların kaydedilmesi hastanın hem tanısında hem tedaviye yanıtın izleminde hem de hukuki olarak kanıt değeri taşıması açısından son derece önemlidir.

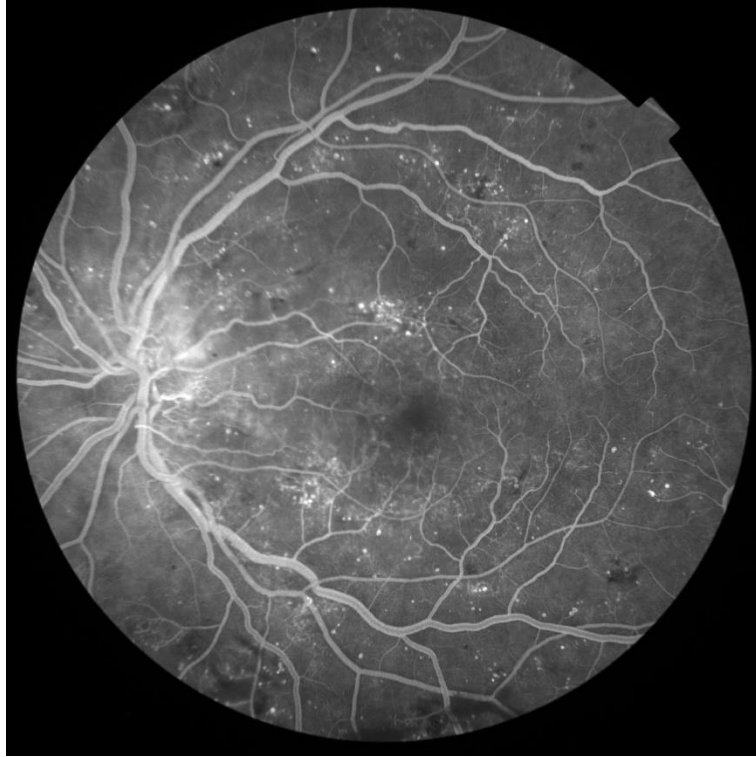
#### **c) Fundus Floresein Anjiyografi (FA)**

Retinal vasküler patolojilerinin saptanmasında ve takibinde yıllardır altın standart olarak kullanılmaktadır. Sızıntının paterni ve anatomik lokalizasyonu, makula iskemisi ile kapiller non-perfüzyon alanları hakkında önemli bulgular veren FA'nın kullanımı invaziv bir tetkik olması ile sınırlanmaktadır. Kullanılan kontrast maddesi sodyum flöreseindir. İntravenöz olarak uygulandığında %80'i plazma proteinlerine bağlanırken %20'si de plazmada serbest halde dolaşır. Floresein mavi ışık altında sarı-

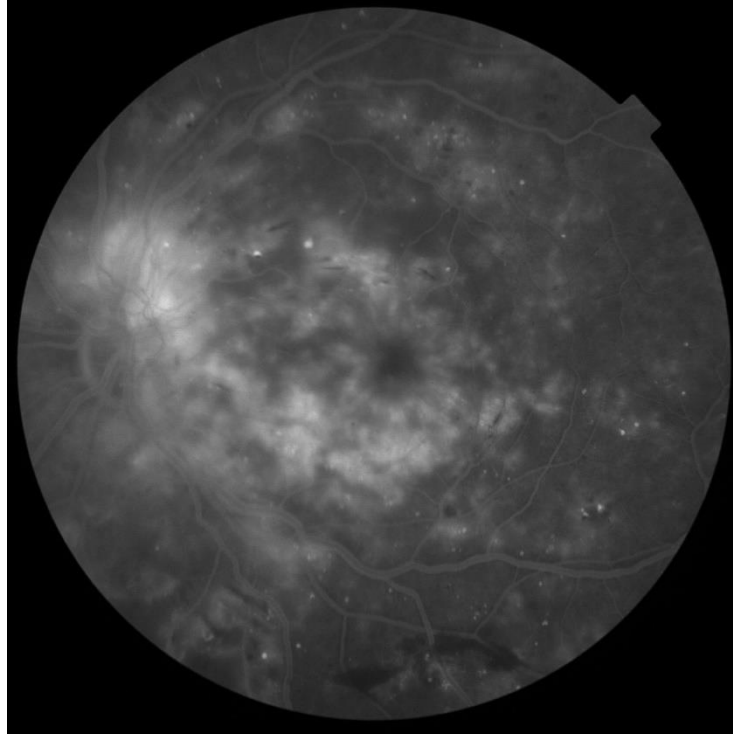
turuncu renkte floresans veren bir boyadır. Verilen bu madde yardımıyla göz dibinin damarsal yapılarının siyah-beyaz fotoğrafları çekilir.

Normal gözlerde KRB sağlam olduğu için plazmada serbest halde gezen floresein damar dışına çıkmazken KRB bozulduğu durumlarda floresein kaçakları meydana gelir. KRB bozukluğunun en iyi göstergesi olan FA tedavi planlanmasında OKT ile kombine edilerek kullanılmaktadır(84).

Mikroanevrizmalar FA'da hiperfloresan olarak izlenen noktalar şeklinde karşımıza çıkarken (Resim 2.7), İRMA'lar daha geniş olarak hiperfloresans gösterirler. Ancak İRMA'larda ODNV ve NVE'lerden farklı olarak uç kısmı hariç sızıntı bulgusu izlenmez. ODNV ve NVE'de ise yoğun hiperfloresans gösteren sızıntı alanları izlenir(85) (Resim 2.8).



**Resim 2.7.** DRP hastasında FA erken dönemde yaygın hiperfloresan noktalar olarak izlenen mikroanevrizmalar.



**Resim 2.8.** DRP hastasında FA geç dönemde ODNV'ye bağlı yoğun hiperfloresans gösteren sızıntı alanı.

#### **d) Optik Koherens Tomografi (OKT)**

OKT cihazı retina ve ön segmentin gerçek zamanlı, non-kontakt, ince kesitler halinde yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edebilen bir cihazdır. Retinanın in vivo histolojisine yakın bir görüntü verdiği için tüm retina patolojilerinde adeta günlük pratiğin vazgeçilmez parçası olmuştur. Ayrıca retinadan kantitatif veriler verebilmesi sayesinde hem tanı ve takipte hem de klinik araştırmalarda önemli bir tetkiktir(86).

OKT, 810 ya da 1050 nm'lik dalga boylu ışın üreten bir diod lazer kaynağı sayesinde derin dokulara daha iyi penetre olabilmekte ve derinlik olarak 2.6 mikrona yakın çözünürlük sağlayabilmektedir. Çalışma prensibi ultrasona benzemekle birlikte ses yerine diod lazer ışığı kullanması en önemli farkıdır. Dokuların ışığı farklı yansıtıcılık özelliğine dayanan OKT retinal katmanları histoloji kesitlerine benzer şekilde gösterilmesine yardımcı olur(87).

OKT'nin retinal patolojilerin büyük çoğunluğunun değerlendirilmesinde yeri vardır. Diyabet haricinde epiretinal membran, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, makula deliği, druzen, optik disk piti gibi birçok patolojinin tanı ve takibinde kullanılır. DRP'de de özellikle makulanın ince kesitler halinde değerlendirilmesi çok önemlidir.

**Preretinal:** Vitreomaküler ve vitreopapiller traksiyonlar ve epiretinal membranlar,

**Intraretinal:** Makula ödemi, intraretinal kistler, sert eksudalar, hiperreflektif noktalar, mikroanevrizmalar ve DRIL,

**Subretinal:** Seröz makula dekolmanı, subretinal yerleşimli sert eksudalar izlenebilir.

#### e) Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

OKTA, retina ve koroidin mikrovasküler yapısını görüntülemek için invazif olmayan bir teknik olarak 2006 yılında çıkmış ve ilk klinik çalışmaları 2014 yılında yayınlanmaya başlanmıştır(88).

OKTA teknolojisi, retinada hareket eden ve sabit görüntü veren nesnelere arasındaki faz farkını hesaplama özelliği ile çalışmaktadır. Günümüzde retinada belirgin şekilde hareket ettiği bilinen kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinin lazer ışığı yansıtma farkları kullanılır ve böylece damar içi boya ihtiyacını ortadan kaldırır. Yaptığı segmentasyon ile hareketin hangi katmanlarda olduğunu göstererek vasküler mikromimarinin üç boyutlu görüntüsü elde edilebilir(89).

OKTA teknolojisi ile, aynı doku alanı tekrar tekrar görüntülenir ve zamana göre farklılıklar analiz edilir, taramalar arasında belirgin değişiklikler olan bölgeler yüksek akış hızlarına sahip bölgeler, ölçüm farklılığının az olduğu veya hiç olmadığı yerler ise daha yavaş veya akışsız bölgeler olarak tespit edilebilir(10).

Kullanılan ışığın dalga boyu spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) teknolojisinde 800 nm civarındayken, Swept Source OKT (SS-OKT) teknolojisindeyse 1050 nm'dir. OKTA cihazları SD-OKT ve SS-OKT teknolojilerine göre sırasıyla saniyede 20.000-70.000, 100.000-200.000 A tarama yapabilme kapasitelerine sahiptir. Daha uzun dalga boyları daha derin doku penetrasyonuna, ancak biraz daha düşük aksel çözünürlüğe sahiptir. A tarama kapasitesi arttıkça görüntü çözünürlüğü ve tanımlayabileceği akım hızı kapasitesi de artmaktadır.

Piyasadaki cihazların farklı farklı göz takip ve anjiyografi veri analiz yazılımları olsa da hepsinin amacı OKT B taramaları arasındaki genlik farklılıkları ve yayılan ışık dalgası özellikleri ile hareketli nesnelere kestiği zamanki faz değişimleri karşılaştırılır. Bu yazılımlarla görselleri iyileştirmek ve mikro sakkadik göz hareketlerinden kaynaklanan arka plan gürültüsünü azaltmak için, iki ortalama alma

yöntemi, bölünmüş spektrum genlik ilintisizleştirme tekniği ve hacim ortalaması yazılımları geliştirilmiştir(90, 91). OKTA yazılımlarını tarihsel sürece göre sınıflarsak;

**Faz – Sinyal temelli algoritmalar:** Doppler, faz varyans, faz kontrast

**Amplitüd temelli algoritmalar:** Korelasyon haritalaması, Speckle varyans ve Split Spektrum Amplitüd Dekorelasyon Anjiyografi (SSADA)

**Kompleks algoritma temelli:** Hem faz hem de amplitüd temelli ögeler içeren OKT mikro anjiyografi (OMAG) olarak üç gruba ayırabiliriz(92).

Doppler OKT hareketli bir nesneye çarparak geri dönen sinyaldeki frekans kayması kaydedilir. Ancak bu tekniğin tarama hızının çok düşük olması ve OKT sinyallerinin sinyale dik damarları görüntüleyemiyor olması en büyük kısıtlayıcı yanı olmuştur.

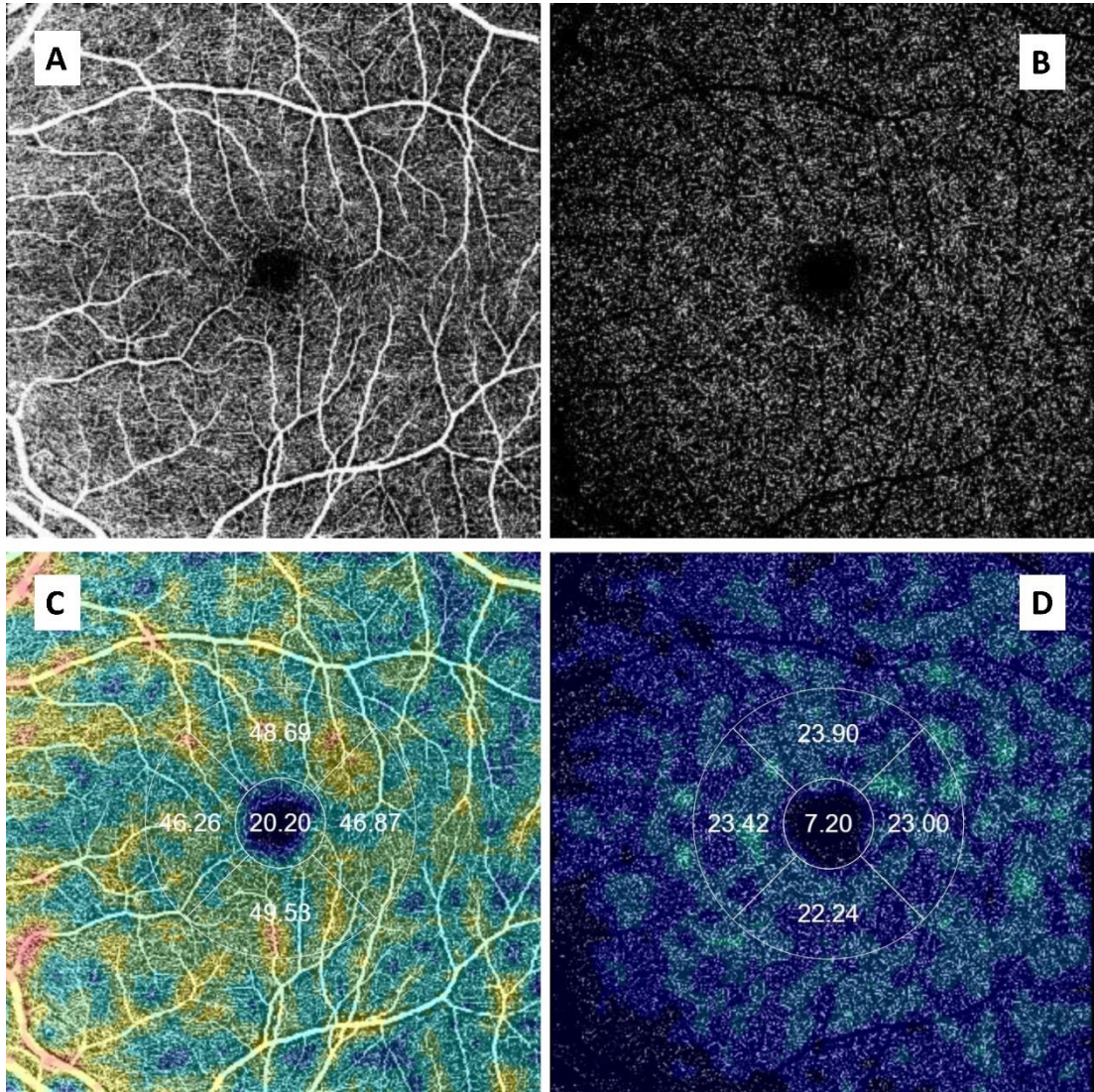
Faz varyans ve kontrast temelli algoritmalarda ana arter ve venlerde kaliteli görüntü alınabiliyorken mikrodolaşımı iyi tesbit edememesi ve hareket artefaktlarının olması en önemli kısıtlayıcı faktörleriydi.

Amplitüd temelli algoritmalarda, yansıyan OKT sinyallerindeki parlaklık ve benek patern özellikleri kullanılarak amplitüd değişimi değerlendirilmiştir. OKT ve B tarama kesitlerinde vasküler yapı üzerinde benek paternin statik dokulara göre daha kuvvetli sinyal verdiğini ve kan akımına bağlı olarak zaman ile değiştiği gösterilmiştir. Aynı transvers lokasyondan alınan B taramada statik dokularda korelasyon değeri yüksekken, akımın olduğu dokularda bu değer daha düşük olması dekorelasyon prensibini ortaya çıkarmıştır. SSADA ise ardışık iki B tarama arasındaki dekorelasyonu ölçmektedir. Kitlesel hareketin oluşturduğu gürültüyü azaltmak için OKT spektrumu daha dar bantlara bölünür. Daha sonra her banttaki dekorelasyonun yoğunluğu tespit edilerek tek bir veri seti oluşturmak ve gürültü oranını düşürmek için bölünmüş spektral veriyi birleştirir(90).

Kompleks temelli algoritmalar hem faz hem de amplitüd verilerini kullanır. Bu şekilde, fazın dik açılı akıma olan zayıflığı amplitüd yöntemleriyle, amplitüdün de düşük akım hızlarını saptamadaki yetersizliği faz temelleriyle giderilerek daha kaliteli çekimlerin yapılabilmesi mümkün olmuştur. Duyarlılığı arttırmak için aynı yerden alınan iki B tarama arasında hem intensite hem de faz bilgisi kullanılır. Bu sayede

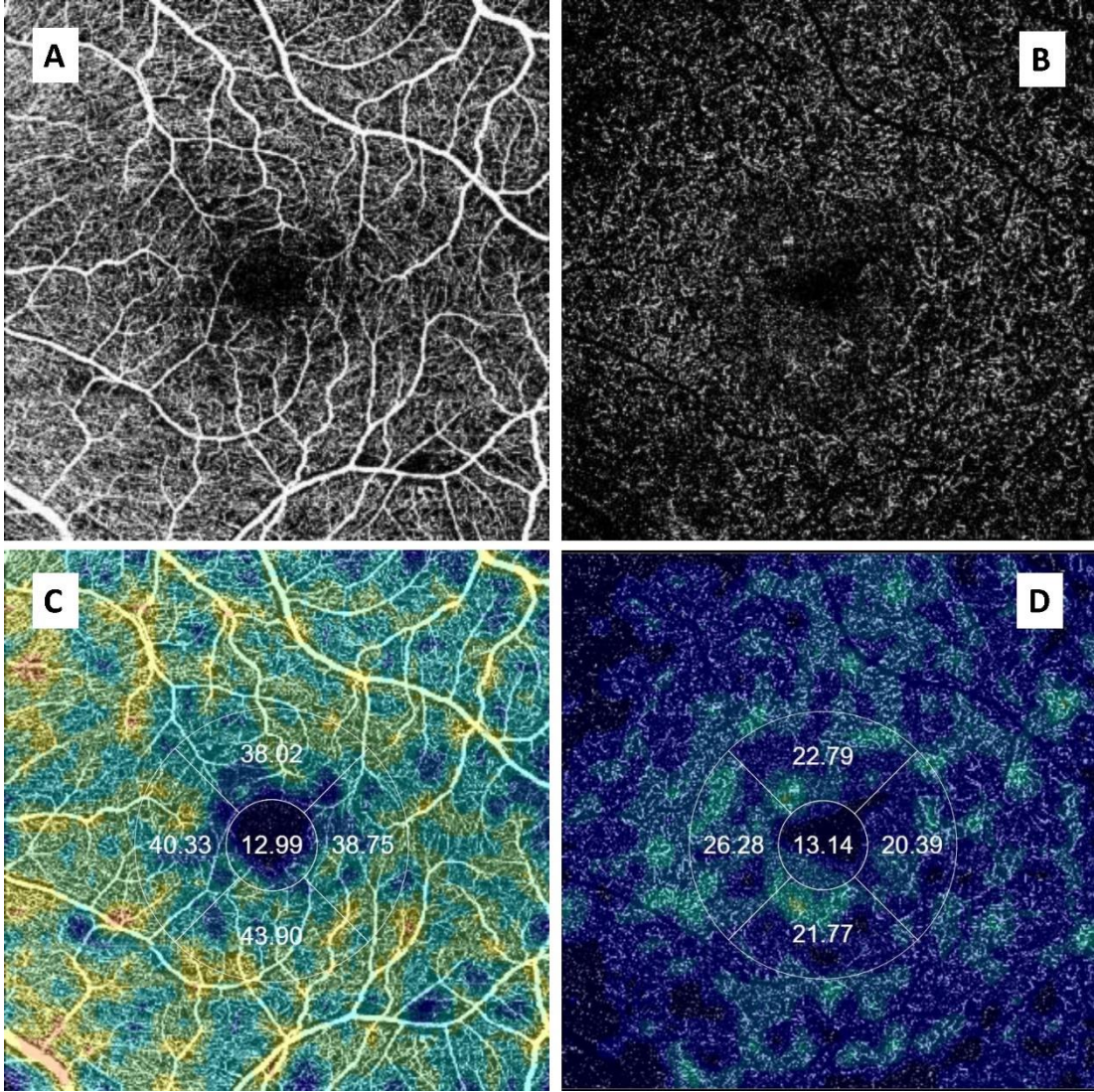
durağan ve hareketli dokuların ayrımı daha iyi yapılarak retina ve koroidal kapiller sistemin yüksek duyarlılıkla incelemesi yapılabilir(93).

OKTA tek seferde 3×3, 4.5×4.5, 6×6, 9×9 ve 12×12 mm'lik alanlardan analiz yapabilir. İçerisinde yer alan segmentasyon yazılımlarıyla retinal vasküler dolaşımı yüzeysel vasküler pleksus, derin vasküler pleksus, dış retina ve koryokapillaris olmak üzere dört segmentte gösterip analiz eder(94). Bu sayede özellikle yüzeysel vasküler pleksusu gösteren FA tetkikinden üstün olarak OKTA farklı katmanlardaki vasküler akımı ayrı ayrı göstermekte ve damarsal yoğunlukları hakkında kantitatif veriler elde edilmesini sağlamaktadır (Şekil 2.3 ve Şekil 2.4).



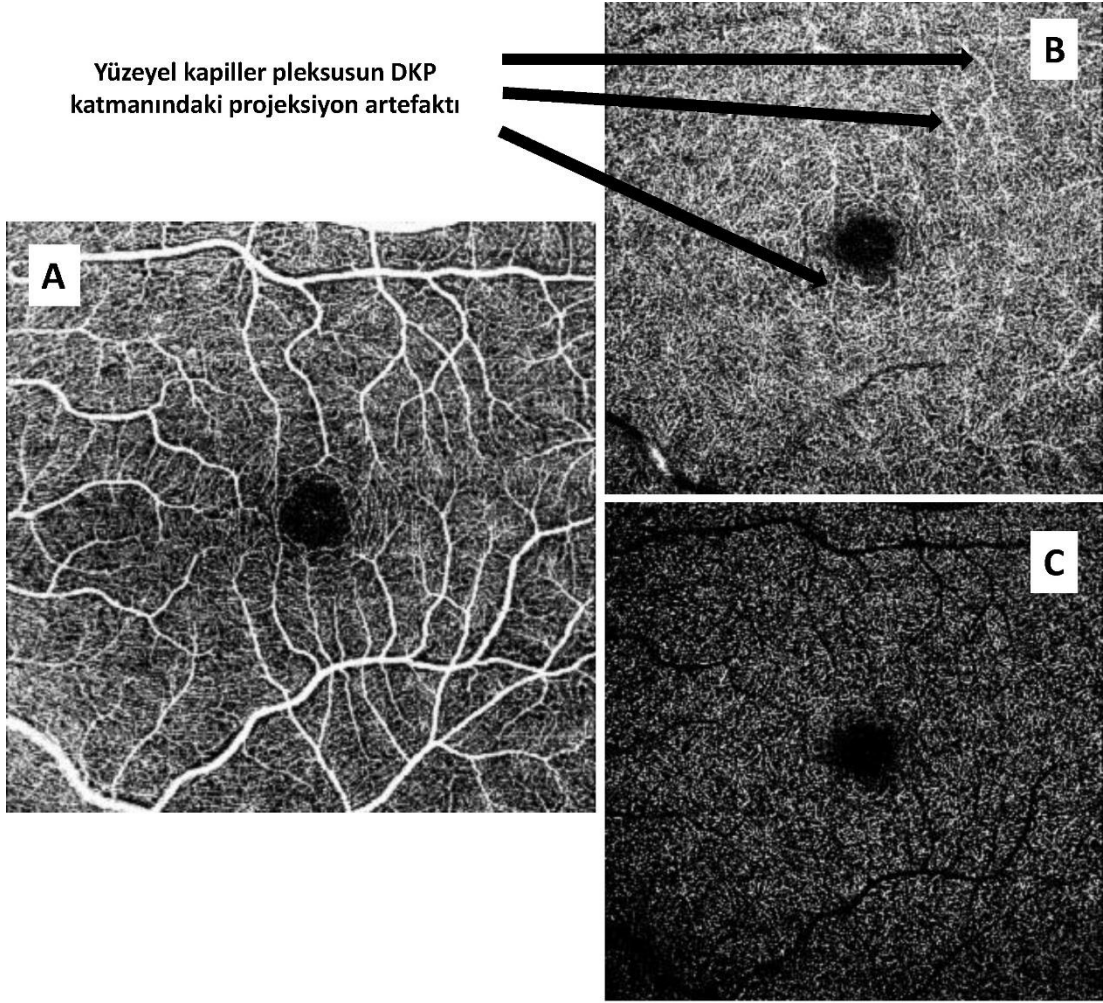
**Şekil 2.3.** Normal bir gözün YKP (A) ve DKP (B) görüntüleri (6×6mm) ve vasküler yoğunluk analizleri (C ve D).





**Şekil 2.4.** Orta evre nPDR hastasının YKP (A) ve DKP (B) görüntüleri (6×6mm) ve vasküler yoğunluk analizleri (C ve D). Parafoveal bölgede kapillerden yoksun alanlar (A) izlenme olup aynı bölgenin kapiller yoğunluk haritasında (C ve D) normale göre daha düşük değerler kaydedilmiştir.

Son yıllarda, SS-OKT ile eşleştirilmesinden fayda sağlayan yenilikçi bir OKTA algoritması olan OCTARA (OCTA Ratio Analysis) geliştirilmiştir. OCTARA, aksenal çözünürlüğü etkilemeden düşük kan akışı saptayabilmek ve hareket artefaktlarını azaltmak için gelişmiş algılama hassasiyeti sağlamaktadır. Ayrıca DRI OCT Triton'a dahil edilen PAR (Projection Artefact Removal) yazılımı sayesinde çalışmamızda DKP analizlerinde yüzeysel kapillerin projeksiyon artefaktları kaldırılarak daha doğru hesaplama yapılması sağlanmıştır (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5.** SS-OKTA segmentasyon görüntüleri. **A.** Yüzeyel kapiller pleksus, **B.** Derin kapiller pleksus (PAR inaktif), Yüzeyel kapiller ve arteriollerin görüntüsü derin katmanlarda projeksiyon artefaktı oluşturmakta, **C.** Derin kapiller pleksus (PAR aktif).

### 2.2.8 Diyabetik Retinopati Tedavisi

DRP tedavisinde öncelikli amaç hastalığın etyolojisi konumunda olan DM hastalığının kontrol altına alınması olmalıdır. Bilinmelidir ki diyabeti kontrol altına alınmamış veya alınamamış hastalarda DRP tedavisi için göze yapılacak hiçbir işlem tam anlamıyla fayda sağlayamayacaktır.

#### a) Sistemik Hastalıkların Kontrolü

Diyabeti kontrol etmek ve HbA1c düzeyini %6-7 aralığında tutmak, diyabet ve diyabetik retinopatinin optimal yönetimindeki hedeflerdir. Diyabetin kontrolü sağlandığında diyabetik retinopatinin ilerlemesi yapılan çalışmalara göre önemli



ölçüde azalır(95). İngiltere’de yapılan geniş çaplı prospektif bir çalışmada HbA1c’de %1’lik bir azalma, retinopati riskini %31; sistolik kan basıncında 10 mm Hg’lik bir azalma, fotokoagülasyonu veya vitreus kanamasını %11 oranında azalttığı gösterilmiştir(96).

#### **b) Panretinal Lazer Fotokoagülasyon (LFK)**

1960'larda ve 1970'lerin başlarında LFK ortaya çıkışı, nispeten düşük bir komplikasyon oranına ve önemli bir başarı derecesine sahip, invazif olmayan bir tedavi yöntemi sağladı. Bu yöntem yüksek enerjili ve odaklı bir ışının, hedef retinal dokuda hafif yanık ve pıhtılaşma oluşturmak için yönlendirilmesini içerir. nPDR’de lazer tedavisi klinik olarak anlamlı makula ödeminin fokal tedavisinde, PDR hastalarında ise makula ve OD korunarak tüm retinanın lazerlenmesi şeklinde endikedir(77).

#### **c) Göz içi VEGF inhibitörleri enjeksiyonları ve steroid implantları**

VEGF molekülü özellikle VEGF-A izoformları DMÖ patofizyolojisinde en çok suçlanan faktör olarak karşımıza çıkarken, VEGF inhibitörleri olarak piyasada bulunan Aflibercept, Ranibizumab ve Bevacizumab etken maddeleri bulunmaktadır. Aflibercept ve Ranibizumab DMÖ tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Normalde kolo-rektal kanser tedavisinde endike olarak kullanılan Bevacizumab, DMÖ tedavisinde FDA tarafından onaylanmamış endikasyon dışı (off-label) şekilde kullanılmaktadır.

Anti VEGF tedavisinde farklı tedavi protokolleri olsa da en sık kullanılanları pro re nata (PRN) ile tedavi et ve uzat (treat and extend) (T&E) protokolleridir. İki tedavi rejiminde de ortak olarak ayda bir defa olmak üzere ilk üç ay 3 yükleme dozu sonrasında PRN rejiminde hastalar aylık takip edilir. OKT bulgularına göre gerekirse intravitreal enjeksiyon tekrarlanır. PRN rejimi ile intravitreal enjeksiyon sayısı azaltılabilmekle beraber yapılan kontrol sayısı değişmemektedir. T&E tedavi rejiminde ise daha düşük kontrol sayısı ve OKT’de ödemsiz bir makula elde edilmesi hedeflenmiştir. T&E rejiminde hastalığın durumuna göre her hastaya özel bir tedavi aralığı belirlenmektedir. T&E rejiminde hastaya her kontrolde OKT’de ödem varlığına bakılmaksızın intravitreal enjeksiyonu yapılmaktadır. OKT’de ödem varsa sık enjeksiyona devam edilirken ödem olmadığı durumlarda enjeksiyon aralıkları

açılmaktadır. Bu şekilde daha az kontrol sayısı ile anatomik olarak daha kuru ve daha iyi bir görme düzeyi sağlanmaktadır.

Üç ilacı karşılaştıran bir DRCR.net (Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı) klinik çalışmasında, aflibercept, ortalama olarak, başlangıç görmesi 20/50'den daha az olan grupta diğer 2 ilaca göre daha fazla görsel iyileşme sağlamıştır. 3 ilaç, 20/40 ile 20/32 görme düzeyleri için benzer ortalama iyileşme elde etmiş ve aralarında güvenlik açısından önemli bir farklılık bulunmamıştır(97).

VEGF inhibitörleri lazer tedavisiyle karşılaştırıldığında en önemli üstünlükleri görme alanı kaybının yaşanmamasıdır. Ayrıca yapılan çalışmalar VEGF inhibitörlerinin DMÖ tedavisi için LFK'dan üstün olduğunu göstermiştir(98).

Bevacizumab, vitröz kanamayı ve optik sinir veya retinal neovaskülarizasyonun yanı sıra rubeozisi tedavi etmek için endikasyon dışı kullanılmıştır(99). Bevacizumab, diğer iki ilaca göre maliyetinin oldukça düşük olması sebebiyle dünya genelinde oldukça yaygın olarak kullanılmakta olup ülkemiz sosyal güvenlik kurumu tarafından da tedavide ilk sırada yer almaktadır.

DRP patofizyolojisinde bulunan diğer bir faktör de inflamasyon olarak düşünülmektedir. DRP'de inflamatuvar mediatörlerin arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup hastalığın ilerlemesiyle oluşacak inflamatuvar kısır döngünün kırılması için steroid ilaçlar tedavide irdelenmiştir(100). Steroidlerin lenfosit kemotaksisini ve sitokin üretimini azalttığı, inflamatuvar etkili genlerin işlevini kontrol edebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(101). Bu özelliklerinden dolayı steroidler VEGF inhibitörlerine destek olarak DMÖ tedavisinde kullanılabilir. Bu bağlamda intravitreal olarak triamsinolon asetonid enjeksiyonu, deksametazon ve fluosinolon asetonidin implantları kullanılmaktadır. Özellikle kardiyovasküler açıdan riskli hasta grubunda öncelikli ilaç grubu haline gelen steroidlerin katarakt ve glokom yan etkileri olması sebebiyle takiplerinin yapılması gerekmektedir.

#### **d) Cerrahi Tedavi**

DRP tedavisinde cerrahi gerekliliği ancak hastalığın ileri evrelerinde görülen komplikasyonlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Uzun süren, spontan olarak gerilemeyen ve arka kutbun durumunun görüntülenmesinin çok zor olduğu vitreus kanaması durumlarında, makulayı etkileyen epiretinal membran varlığında, LFK yapılmasına rağmen devam eden aktif PDR'si olan hastalar ile LFK'ya rağmen devam

eden NVE'leri ve tekrarlayan vitreus hemorajileri olan hastalarda, traksiyonel retina dekolmanı, kombine traksiyonel ve regmatojen retina dekolmanı durumlarında vitrektomi gerekli olabilir.

Yapılan çalışmalarda vitrektomi, 3-4 ay içinde kendiliğinden düzelmeyen vitreus kanaması olan gözler için tavsiye edilir. Bu süre tip 1 DM hastalarında 4-6 hafta olarak planlanabilir(102). Cerrahi tedavi ertelendiğinde retina dekolmanı açısından takip etmek için arka segmenti ultrason ile rutin aralıklarla izlenmesi zorunludur.

Yapılan cerrahinin temel amaçları arasında, arka kutbun net ve geniş bir şekilde değerlendirilmesine ve olası tedavisine izin vermek, retinadaki traksiyonel kuvvetleri serbestleştirmek, varsa retina dekolmanını onarmak ve retinanın cerrahi sırasında LFK ile tedavisi yer almaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, kesitsel vaka analizi şeklinde tasarlandı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 10.12.2019 tarih ve 21 sayılı kararıyla çalışma onayı alındıktan sonra Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi, göz hastalıkları kliniğinde Aralık 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Bu çalışmada Helsinki Bildirgesinin tüm ilkelerine uyuldu ve hiçbir çıkar çatışması belirtilmedi. Belirtilen tarihler arasında polikliniğimize direkt olarak başvuran, endokrinoloji bölümünden ve dış merkezlerden DRP nedeniyle yönlendirilen 35-80 yaş aralığında tip 2 DM hastaları çalışmaya alındı. Yapılan muayene ve tetkiklerde DM olup DRP bulguları olmayan hastalar ile ETDRS kriterlerine göre nPDR bulguları saptanan hastalar erken, orta ve ileri olmak üzere evrelendirilerek çalışma grubuna; aynı yaş grubunda DM hastalığı olmayan bireyler ise kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma grubunda DM olup DRP bulgusu olmayan 59 hastanın 99 gözü, erken evre nPDR olan 32 hastanın 39 gözü, orta evre nPDR olan 33 hastanın 40 gözü ve şiddetli nPDR olan 31 hastanın 36 gözü olmak üzere toplam 155 hastanın 214 gözü; kontrol grubunda ise 74 hastanın 104 gözü çalışmaya dahil edildi. Ayrıca tüm hastaların demografik özellikleri, DM süreleri, aldıkları tedavilerin şekli (oral antidiyabetik, insülin veya kombine), var olan diğer sistemik hastalıkları sorgulanarak elde edilen bilgiler kaydedildi.

Çalışma verilerini etkileyebileceği için hem çalışma gruplarında hem de kontrol grubunda retinal damar tıkanıklığı, kontrolsüz hipertansiyonu ve/veya hipertansif retinopatisi olanlar, kontrolsüz dislipidemisi olanlar, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, santral seröz koryoretinopati öyküsü olanlar, katarakt ameliyatı dahil göz içi cerrahi geçirenler, daha öncesinde retinal LFK ve göz içi enjeksiyon öyküsü olanlar, fundus muayenesini ve görüntülemesini engelleyen kornea ve lens patolojileri olanlar, göz içi kanaması olanlar, psödoeksfolyasyon bulgusu olanlar, optik nöropati ve glokom öyküsü olan hastalar, SS-OKT ölçümlerinde merkezi fovea kalınlığı 300 mikronun üzerindeki hastalar (SS-OKTA analizlerinde segmentasyon hatası yapabileceği için), çekim kalite skoru 60'ın altındaki gözler ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 0,3 ( $\approx 20/70$ ) altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalara Tonoref II (Nidek Co, Ltd, Gamagori, Japan) otorefraktometre cihazı ile refraksiyon kusurları ve ardından non-kontakt göz içi basıncı ölçümleri yapıldı. Snellen eşeli kullanılarak düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri ondalık değer olarak kaydedildi. Ön segment ve 90 D non-kontakt lens ile pupilla dilatasyonunu takiben yapılan detaylı fundus muayenesi ardından SS-OKT ve SS-OKTA (DRI OCT Triton 3D Plus; Topcon, Tokyo, Japan) ile makula bölgesinin analizleri yapılarak fundus fotoğrafları kaydedildi. DRP olguları fundus muayenesi ile ETDRS grubunun Modifiye Airlie House sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli nPDR olmak üzere 3 gruba sınıflandırıldı. SS-OKT ile 3D-Macula çekim moduyla makula analizi yapılarak vitreomakular ara yüzey durumu, DMÖ varlığı, merkezi fovea kalınlığı, makula ortalama kalınlığı, makula hacmi, hiperreflektif nokta varlığı, DRIL varlığı ve fovea altı koroid kalınlığı değerlendirildi.

Tetkiklerde kullanılan SS-OKTA cihazımız kompleks algoritma temelli OCTARA (OCTA Ratio Analysis) yazılımı sayesinde taramalar arasındaki genlik farklılıkları ve yayılan ışık dalgası özellikleri ile hareketli nesnelere kestiği zamanki faz değişimleri karşılaştırılır ve retina katmanlarındaki hareketi algılar. Hareket görüntülerini damar içerisindeki eritrosit ve diğer kan ürünleri kabul ederek bize vasküler yapıları kontrast madde vermeksizin dolaylı olarak gösterir. Bu sistemde kullanılan diod lazer ışığının dalga boyu 1050 nm olup her saniyede 100.000 A tarama yapılmaktadır. Sonuç olarak vasküler yapıların üç boyutlu mimarisi elde edilir. Cihazın içinde bulunan segmentasyon yazılımlarıyla yüzeysel ve derin kapiller pleksustaki damar yoğunlukları elde edilir. SS-OKTA cihazının OCTARA yazılımı kullanılarak fovea merkez alınarak elde edilen 6×6 mm OKTA görüntüleri incelendi. Fovea merkezli 1mm çaplı alan merkezi bölge kabul edilerek 1mm ile 3 mm çaplı daireler arasında kalan alan dört kadrana ayrılarak (superior, temporal, inferior ve nazal) hem YKP hem de DKP damar yoğunlukları ayrı ayrı ölçüldü (Şekil 2.4). Cihazın DKP damar yoğunluk analizlerinde projeksiyon artefaktlarını ortadan kaldırmaya yarayan Projection Artefact Removal (PAR) modu aktive edildi. Elde edilen veriler kontrol ve çalışma grupları arasında ve katmanlar içerisindeki VD asimetrisi yönünden incelendi. Kontrol grubunda YKP ve DKP katmanlarına göre ortalama VD değerleri hesaplandı. Tüm gruplarda ortalama VD değişimleri ve üst yarı ile alt yarı VD değerleri arasındaki asimetriden yararlanılarak hastaların yüzeysel, derin

ve genel DRP skorları elde edildi. Bu sonuçların hasta ve kontrol ayırsama gücü ROC analizi ile belirlendi.

YKP, iç limitan membranın 2,6 µm altı ve iç pleksiform ile iç nükleer tabaka sınırının 15,6 µm altı arasındaki bölgede yer alır. DKP ise iç pleksiform ile iç nükleer tabaka sınırının 15,6 µm altı ile aynı sınırın 70,2 µm altı arasındaki bölgede yer alır. Cihazın segmentasyon çizgileri ve referans hatları her hasta ve her kapiller pleksus analizi için ayrı ayrı teyit edildi.

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak IBM SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programıyla istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Nitel değişkenlere ait özet değerler frekans ve yüzde, nicel değişkenlerde ise ortalama±standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Beş farklı grup kıyaslamasında, her bir grubun normal dağılıma uyduğu değişkenlerin karşılaştırılması Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), normal dağılım görülmediği durumlarda ise grup karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile gerçekleştirildi. Tek Yönlü Varyans Analizi sonucu anlamlı çıkan değişkenlerde grupların ikili karşılaştırmaları Games-Howell testi ile (eşit varyans yaklaşımı görülmediği için), Kruskal Wallis testi sonucunda anlamlı fark bulunan değişkenler için grupların ikili karşılaştırmaları ise Dunn testi ile yapıldı. Grupların nitel değişkenlere göre frekans dağılımı karşılaştırılması Ki kare analizi ile gerçekleştirildi. Kontrol grubunda yaş ile diğer nicel değişkenler arasında ilişki Spearman korelasyon analizi ile belirlendi. Korelasyon katsayısında  $0 < r < 0.3$  zayıf ilişki,  $0.3 \leq r < 0.7$  orta düzeyde ilişki ve  $0.7 \leq r \leq 1$  ise güçlü ilişki olarak kabul edilmiştir. Analiz sonucu  $p < 0.05$  olan durumlar anlamlı kabul edildi.

Çalışma öncesinde yapılan güç analizi Cohen'in orta etki büyüklüğü esas alınarak hesaplandı(103). Çalışma sonlandığında elde edilen veriler ışığında posterior güç analizi ve etki büyüklüğünün tekrar hesaplanması planlandı. Çalışmada 1 tanesi kontrol grubu olmak üzere toplam 5 grup için gerekli minimum örneklem hacmi, G\* Power programı ile "ANOVA, fixed effects, omnibus, one way" methodu ile tip 1 hata %5, güven aralığı %95, ve etki büyüklüğü Cohen'in önerdiği orta dereceli etki büyüklüğü olan 0.25 kabul edilerek %80.9 güç ile her grup için 40 toplamda 200 göz olarak hesaplandı.

#### 4. BULGULAR

Çalışma grubuna DM olup DRP bulgusu olmayan 59 hastanın 99 gözü (47 Kadın, 52 Erkek), erken evre nPDR olan 32 hastanın 39 gözü (16 Kadın, 23 Erkek), orta evre nPDR olan 33 hastanın 40 gözü (21 Kadın, 19 Erkek) ve ileri evre nPDR olan 31 hastanın 36 gözü (17 Kadın, 19 Erkek) olmak üzere toplam 155 hastanın 214 gözü (101 Kadın, 113 Erkek); kontrol grubunda ise 74 hastanın 104 (68 Kadın, 36 Erkek) gözü çalışmaya dahil edildi.

Yaş ortalamaları DM olup DRP bulgusu olmayan grupta  $56.85 \pm 7.79$ , erken evre nPDR olan grupta  $60.18 \pm 7.96$ , orta evre nPDR olan grupta  $61.28 \pm 9.36$ , ileri evre nPDR olan grupta  $56 \pm 9.89$  ve kontrol grubunda ise  $57.91 \pm 10.33$  yıl olarak tespit edilmiştir. Yaşın DRP evresine göre yapılan analizlerinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p=0.164$ ) (Tablo 4.1).

En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (ondalık) DM olup DRP bulgusu olmayan grupta  $0.92 \pm 0.12$ , erken evre nPDR olan grupta  $0.81 \pm 0.18$ , orta evre nPDR olan grupta  $0.59 \pm 0.22$ , ileri evre nPDR olan grupta  $0.54 \pm 0.19$  ve kontrol grubunda ise 1.0 olarak tespit edilmiştir. En iyi düzeltilmiş görme keskinliklerinin DRP evresine göre yapılan analizlerinde DM olup DRP olmayan grubuna göre erken, orta ve ileri nPDR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük değerler tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: 0.02, <0.001, <0.001). Erken nPDR grubuna göre orta ve ileri nPDR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük değerler tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: <0.001, <0.001). Analize tamamının görme keskinliği 1.0 olan kontrol grubu, standart sapmasının sıfır ve gözlem değeri olmadığı için alınmamıştır (Tablo 4.1).

Diyabetes Mellitus süreleri DM olup DRP bulgusu olmayan grupta  $9.4 \pm 7.1$ , erken evre nPDR olan grupta  $14.5 \pm 8.1$ , orta evre nPDR olan grupta  $14.4 \pm 6.3$  ve ileri evre nPDR olan grupta  $13.5 \pm 6.4$  yıl olarak tespit edilmiştir. DM süresinin DRP evresine göre yapılan analizlerinde DM olup DRP olmayan grubuna göre erken, orta ve ileri nPDR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek değerler tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: 0.002, 0.001, 0.012) (Tablo 4.1).

Göz içi basınçları DM olup DRP bulgusu olmayan grupta  $15.8 \pm 2.3$ , erken evre nPDR olan grupta  $14.1 \pm 2.3$ , orta evre nPDR olan grupta  $13.7 \pm 2.7$ , ileri evre

nPDR olan grupta  $14.3 \pm 2.3$  ve kontrol grubunda ise  $14.5 \pm 2.7$  mmHg olarak tespit edilmiştir. Göz içi basınçlarının DRP evresine göre yapılan analizlerinde DM olup DRP olmayan grubuna göre erken, orta ve ileri nPDR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük değerler tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: 0.001, <0.001, 0.007). Kontrol grubuna göre DM olup DRP olmayan grupta daha yüksek değerler saptanmıştır (p=0.008) (Tablo 4.1).

Fovea merkezi 1 mm çaplı retina alanının ortalama kalınlığı DM olup DRP bulgusu olmayan grupta  $235.7 \pm 21.2$ , erken evre nPDR olan grupta  $240.5 \pm 28.8$ , orta evre nPDR olan grupta  $255.5 \pm 42.1$ , ileri evre nPDR olan grupta  $254.5 \pm 40.6$  ve kontrol grubunda ise  $229.8 \pm 15.8$   $\mu\text{m}$  olarak tespit edilmiştir. Fovea ortalama kalınlığının DRP evresine göre yapılan analizlerinde kontrol grubuna göre orta ve ileri nPDR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek değerler tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: 0.001, 0.001) (Tablo 4.1).

Makula ortalama kalınlığı DM olup DRP bulgusu olmayan grupta  $272.2 \pm 16.7$ , erken evre nPDR olan grupta  $280.7 \pm 20.2$ , orta evre nPDR olan grupta  $289.4 \pm 28.6$ , ileri evre nPDR olan grupta  $297 \pm 22.4$  ve kontrol grubunda ise  $275.7 \pm 10.7$   $\mu\text{m}$  olarak tespit edilmiştir. Makula ortalama kalınlığının DRP evresine göre yapılan analizlerinde kontrol grubuna göre orta ve ileri nPDR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek değerler tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: 0.014, <0.001). DM olup DRP olmayan gruba göre orta ve ileri nPDR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek değerler tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: <0.001, <0.001). Erken nPDR grubuna göre ileri nPDR grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bir değer tespit edilmiştir (p=0.019) (Tablo 4.1).

Makula hacmi ortalama değerleri DM olup DRP bulgusu olmayan grupta  $7.64 \pm 0.35$ , erken evre nPDR olan grupta  $7.93 \pm 0.58$ , orta evre nPDR olan grupta  $8.2 \pm 0.74$ , ileri evre nPDR olan grupta  $8.44 \pm 0.67$  ve kontrol grubunda ise  $7.79 \pm 0.25$   $\text{mm}^3$  olarak tespit edilmiştir. Makula hacminin DRP evresine göre yapılan analizlerinde kontrol grubuna göre, DM olup DRP olmayan grupta istatistiksel olarak zayıf anlamlı şekilde daha düşük bir değer tespit edilmiştir (p değeri: 0.047). Kontrol grubuna göre orta ve ileri evre nPDR grubunda istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek değerler tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: 0.011, <0.001). DM olup DRP olmayan gruba göre erken, orta ve ileri nPDR gruplarında istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek



değerler tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: 0.023, <0.001, <0.001). Erken evre nPDR grubunda ileri evre nPDR grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde daha düşük bir değer tespit edilmiştir (p=0.018) (Tablo 4.1).

Merkezi 1 mm çaplı alanda ortalama koroid kalınlığı kontrol grubunda  $255 \pm 40$ , DM olup DRP bulgusu olmayan grupta  $232 \pm 56$ , erken evre nPDR olan grupta  $240 \pm 70$ , orta evre nPDR olan grupta  $249 \pm 76$ , ileri evre nPDR olan grupta ise  $254 \pm 77$   $\mu\text{m}$  olarak tespit edilmiştir. Koroid kalınlığının DRP evresine göre yapılan analizlerinde kontrol grubuna göre, DM olup DRP olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük değerler tespit edilmiştir (p=0.026) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1** Kontrol ve çalışma gruplarının bağımsız değişkenler açısından karşılaştırılmasına ait sonuçlar.

	Kontrol Grubu (a) Ortalama±SS (n=104) Median (Q1-Q3)	DMvarDRPyok (b) Ortalama±SS (n=99) Median (Q1-Q3)	Erken nPDR (c) Ortalama±SS (n=39) Median (Q1-Q3)	Orta nPDR (d) Ortalama±SS (n=40) Median (Q1-Q3)	İleri nPDR (e) Ortalama±SS (n=36) Median (Q1-Q3)	KRUSKAL WALLIS TESTİ (p)	
YAŞ	58±10 57 (48-65)	57±8 56 (51-62)	60±8 61 (54-65)	61±9 60 (54-69)	56±10 54 (51-62)	P=0.164	
EİDGK	1	0.9±0,1 1 (0.8-1)	0.8±0.2 0.8 (0.8-1)	0.6±0.2 0.6 (0.4-0.8)	0.5±0.2 0.6 (0.4-0.7)	p<0.001	b-c: p=0.02 b-d,e: p<0.001 c-d,e: p<0.001
DM Süresi (Yıl)	0	9±7 8 (4-15)	15±8 13 (8-20)	14±6 14 (10-20)	14±6 12 (8-18)	p<0.001	b-c: p=0.002 b-d: p=0.001 b-e: p=0.012
GİB (mmHg)	15±3 15 (13-16)	16±2 16 (14-18)	14±2 14 (13-15)	14±3 14 (14-15)	14±2 14 (13-16)	p<0.001	a-b: p=0.008 b-c: p=0.001 b-d: p<0.001 b-e: p=0.007
Fovea kalınlığı (µm)	230±16 230 (219-243)	236±21 238 (220-249)	240±29 236 (217-264)	256±42 255 (223-278)	255±41 254 (233-286)	p<0.001	a-d,e: p=0.001
Makula ortalama kalınlığı (µm)	275.7±10.7 277.1 (267.9-282.7)	272.2±16.7 272.1 (260.6-282.8)	280.7±20.2 281.7 (264-291.9)	289.4±28.6 289.8 (273.3- 300.8)	297±22.4 299.5 (278.6- 311.7)	p<0.001	a-d: p=0.014 a-e: p<0.001 b-d,e: p<0.001 c-e: p=0.019
Makula hacmi (mm <sup>3</sup> )	7.79±0.25 7.81 (7.64-7.96)	7.64±0.35 7.6 (7.37-7.94)	7.93±0.58 7.96 (7.48-8.25)	8.2±0.74 8.2 (7.73-8.59)	8.44±0.67 8.53 (7.91-9)	p<0.001	a-b: p=0.047 a-d: p=0.011 a-e: p<0.001 b-c: p=0.023 b-d,e: p<0.001 c-e: p=0.018
Koroid kalınlığı (µm)	255±40 263 (235-290)	232±56 235 (181-275)	240±70 234 (188-293)	249±76 259 (202-296)	254±77 267 (199-316)	P=0.022	a-b: p=0.026

SS: Standart sapma, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı. Q1-Q3: %25 ve %75'lik değerler. P<0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Psödo fakik ve afakik hastalar değerlendirilmeye alınmadı. DM olup DRP bulgusu olmayan grupta 25 gözde katarakt yokken 74 gözde hafif nükleer skleroz (NS), erken evre nPDR olan grupta 6 gözde katarakt yokken 33 gözde hafif NS, orta evre nPDR olan grupta 6 gözde katarakt yokken 34 gözde hafif NS, ileri evre nPDR olan grupta 9 gözde katarakt yokken 27 gözde hafif NS vardı. Kontrol grubunda ise 104 gözün hiçbirisinde katarakt yoktu (Tablo 4.2).

Hastaların aldığı DM tedavi şekli olarak, DM olup DRP bulgusu olmayan grupta 99 gözün 59'u oral DM tedavisi, 26'sı insülin tedavisi, 14'ü her iki tedavi şeklini almaktaydı. Erken evre nPDR olan grupta 39 gözün 1'i tedavi almamaktaydı, 22'si oral DM tedavisi, 9'u insülin tedavisi, 7'si her iki tedavi şeklini almaktaydı. Orta evre nPDR olan grupta 40 gözün 16'sı oral DM tedavisi, 14'ü insülin tedavisi, 10'u her iki tedavi şeklini almaktaydı. İleri evre nPDR olan grupta 36 gözün 13'ü oral DM tedavisi, 15'i insülin tedavisi, 8'i her iki tedavi şeklini almaktaydı (Tablo 4.2).

Hastaların ek sistemik hastalıkları açısından, DM olup DRP bulgusu olmayan grupta 99 gözün 42'sinde HT, 4'ünde astım hastalığı vardı. Erken evre nPDR olan grupta 39 gözün 21'inde HT, 1'inde astım hastalığı vardı. Orta evre nPDR olan grupta 40 gözün 12'sinde, ileri evre nPDR olan grupta 36 gözün 5'inde HT hastalığı vardı. Kontrol grubunda ek sistemik hastalık bulunmamaktaydı (Tablo 4.2). Çalışmaya alınan ve ek sistemik hastalığı olan tüm hastalar ek hastalıkları açısından kontrol altında idi ve çekimden en az 2 hafta içinde astım ve hipertansiyon atağı geçirmemişlerdi.

Hastalarda DRP'ye bağlı dış retinal tabakalardan Elipsoid Zon (EZ) ve Dış Limitan Membran (ELM) etkilenmesi açısından, DM olup DRP bulgusu olmayan grupta 99 gözün hiçbirisinde etkilenme yoktu. Erken evre nPDR olan grupta 39 gözün 2'sinde, orta evre nPDR olan grupta 40 gözün 7'sinde hafif düzeyde etkilenme mevcuttu. İleri evre nPDR olan grupta 36 gözün 17'sinde hafif 1'inde ağır düzeyde etkilenme mevcuttu. Kontrol grubunda retinanın tüm katları normal görünümdeydi (Tablo 4.2).

Retinada hiperreflektif nokta (HF) varlığı açısından, DM olup DRP bulgusu olmayan grupta 99 gözün sadece birinde, erken evre nPDR olan grupta 39 gözün 2'sinde, orta evre nPDR olan grupta 40 gözün 10'unda ve ileri evre nPDR olan grupta

36 gözün 21'inde HF mevcuttu. Kontrol grubunda hiçbir hastada HF izlenmedi (Tablo 4.2).

Hastalarda vitreomakular arayüzey patolojileri açısından, DM olup DRP bulgusu olmayan grupta 99 gözün 76'sı doğal iken 20'sinde inkomplet arka vitre dekolmanı (AVD), 3'ünde komplet AVD izlendi. Erken evre nPDR olan grupta 39 gözün 32'si doğal izlenirken 3'ünde inkomplet AVD, 1'inde komplet AVD ve 3'ünde vitreomakular traksiyon (VMT) izlendi. Orta evre nPDR olan grupta 40 gözün 19'u doğal izlenirken 12'sinde inkomplet AVD, 5'inde komplet AVD, 2'sinde VMT ve 2'sinde epiretinal membran (ERM) izlendi. İleri evre nPDR olan grupta 36 gözün 14'ü doğal izlenirken 16'sında inkomplet AVD, 2'sinde komplet AVD, 2'sinde VMT ve 2'sinde ERM izlendi. Kontrol grubunun tamamında vitreomakular arayüzey doğaldı (Tablo 4.2). Vitreomakular arayüzey patolojileri özellikle segmentasyon hatalarına neden olabileceği için belirgin düzeyde makula anatomisini bozan tüm gözler çalışma dışı bırakılmıştır. Yukarıda sayıları verilen tüm vitreomakular arayüzey patolojileri makula anatomisini anlamlı düzeyde bozmamaktaydı. Segmentasyon çizgileri tüm hastaların her katmanları için ayrı ayrı teyit edildi.

Retina altı sıvı varlığı açısından orta ve ileri evre nPDR gruplarında birer hasta olmak üzere toplam 2 hastada retina altı sıvı izlendi. Dış retinal katmanlarda düzensizlik (DRIL) açısından orta evre nPDR grupta 4, ileri evre nPDR grupta 6 hastada DRIL varlığı izlendi. Kontrol, DM olup DRP olmayan ve erken evre nPDR gruplarında subretinal sıvı veya DRIL izlenmedi.

Kontrol grubunda yaşla beraber YKP ve DKP değişimini incelediğimiz analizde YKP değerlerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir. DKP merkez, superior, temporal ve inferior kadranlarda istatistiksel anlamlı değişim izlenirken (p değerleri sırasıyla: 0.029, 0.01, 0.046, 0.02) Spearman'ın korelasyon katsayısıyla birlikte değerlendirildiğinde tüm değişimlerin yaş ile ters orantılı ve zayıf düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Korelasyon katsayıları (KK) sırayla: 0.215, 0.251, 0.196, 0.227) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.2.** Bağımsız değişkenlerin çalışma gruplarına göre frekans dağılımları.

		DM var DRP yok	Erken nPDR	Orta nPDR	İleri nPDR	Toplam
Cinsiyet	Kadın	47	16	21	17	101
	Erkek	52	23	19	19	113
Katarakt Durumu	Doğal	25	6	6	9	46
	Hafif NS	74	33	34	27	168
Aldığı Tedavi Tipi	Yok	0	1	0	0	1
	Oral tedavi	59	22	16	13	110
	İnsülin	26	9	14	15	64
	Her ikisi	14	7	10	8	39
Ek Sistemik Hastalık	Yok	53	17	28	31	129
	HT	42	21	12	5	80
	Astım	4	1	0	0	5
EZ ve ELM Durumu	Doğal	99	37	33	18	187
	Hafif etkilenme	0	2	7	17	26
	Ağır etkilenme	0	0	0	1	1
HF Varlığı	Yok	98	37	30	15	180
	Var	1	2	10	21	34
Vitreomakular Ara Yüzey Durumu	Doğal	76	32	19	14	141
	İnkomplet AVD	20	3	12	16	51
	Komplet AVD	3	1	5	2	11
	VMT	0	3	2	2	7
	ERM	0	0	2	2	4

NS: Nükleer skleroz, HT: Hipertansiyon, EZ: Elipsoid zon, ELM: Dış limitan membran, HF: Hiperreflektif nokta, AVD: Arka vitre dekolmanı, VMT: Vitreomakular traksiyon, ERM: Epiretinal membran.

**Tablo 4.3.** Kontrol grubunda yaşla beraber YKP ve DKP vasküler dansite değişimlerini inceleyen Spearman korelasyon testi.

YKP merkez	KK	-.002		DKP merkez	KK	<b>.215</b>
	Sig. (2-tailed)	.983			Sig. (2-tailed)	<b>.029</b>
YKP superior	KK	-.151		DKP superior	KK	<b>-.251</b>
	Sig. (2-tailed)	.127			Sig. (2-tailed)	<b>.010</b>
YKP temporal	KK	-.075		DKP temporal	KK	<b>-.196</b>
	Sig. (2-tailed)	.450			Sig. (2-tailed)	<b>.046</b>
YKP inferior	KK	-.142		DKP inferior	KK	<b>-.227</b>
	Sig. (2-tailed)	.151			Sig. (2-tailed)	<b>.020</b>
YKP nazal	KK	-.083		DKP nazal	KK	.083
	Sig. (2-tailed)	.404			Sig. (2-tailed)	.402

$P < 0.05$  olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon katsayısı (KK)  $0 < r < 0.3$  zayıf ilişki,  $0.3 \leq r < 0.7$  orta düzeyde ilişki ve  $0.7 \leq r \leq 1$  ise güçlü ilişki olarak kabul edilmiştir.

Dört çalışma ve bir kontrol grubu olmak üzere 5 ayrı grup kıyaslamasında, her bir grubun normal dağılıma uyduğu değişkenlerin karşılaştırılması Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır (Tablo 4.4). Normal dağılıma uyan YKP superior, temporal, inferior ve nazal bölgelerin tüm ANOVA verileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (tüm p değerleri  $< 0.001$ ).

**Tablo 4.4.** Normal dağılıma uyan YKP superior, temporal, inferior ve nazal kadran değişkenlerinin karşılaştırılması (Tek Yönlü Varyans Analizi).

		Kareler Toplamı	df	Ortalama Kare	F	Sig.
<b>YKPsüperior</b>	Gruplar arasında	1303.5	4	325.9	47.1	<b>p&lt;0.001</b>
	Grup içi	2164.8	313	6.9		
<b>YKPtemporal</b>	Gruplar arasında	1119.9	4	280	49.4	<b>p&lt;0.001</b>
	Grup içi	1773.8	313	5.7		
<b>YKPinferior</b>	Gruplar arasında	1128.7	4	282.2	41.5	<b>p&lt;0.001</b>
	Grup içi	2127.2	313	6.8		
<b>YKPnazal</b>	Gruplar arasında	991.6	4	247.9	46.9	<b>p&lt;0.001</b>
	Grup içi	1653.6	313	5.3		

YKP damar yoğunluğu ortalamaları DRP grupları arasında istatistiksel olarak Games-Howell çoklu karşılaştırmalar metodu ile analiz edilmiştir.

YKP merkez bölge damar yoğunluğunun DRP evresine göre yapılan analizlerinde istatistiksel anlamlı değişim izlenmemiştir ( $p=0.164$ ) (Tablo 4.5).

YKP superior kadran VD ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında kontrol grubuna göre DM olup DRP olmayan grupta  $1.52 \pm 0.3$ , erken nPDR grubunda  $2.35 \pm 0.54$ , orta nPDR grubunda  $4.33 \pm 0.56$  ve ileri nPDR grubunda  $6.23 \pm 0.61$  azalma tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: 0.001, <0.001, <0.001, <0.001). DM olup DRP olmayan gruba göre orta nPDR grubunda  $2.8 \pm 0.59$  ve ileri nPDR grubunda  $4.71 \pm 0.63$  azalma tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: 0.001, <0.001). Erken nPDR grubuna göre ileri nPDR grubunda  $3.87 \pm 0.78$  azalma tespit edildi ( $p=0.002$ ). Orta ve ileri nPDR grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.125$ ) (Tablo 4.5).

YKP temporal kadran VD ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında kontrol grubuna göre DM olup DRP olmayan grupta  $1.1 \pm 0.27$ , erken nPDR grubunda  $1.85 \pm 0.41$ , orta nPDR grubunda  $3.68 \pm 0.46$  ve ileri nPDR grubunda  $5.87 \pm 0.68$  azalma tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: 0.006, 0.001, <0.001, <0.001). DM olup DRP olmayan gruba göre orta nPDR grubunda  $2.58 \pm 0.48$  ve ileri nPDR grubunda  $4.77 \pm 0.69$  azalma tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: <0.001, <0.001). Erken nPDR grubuna göre ileri nPDR grubunda  $4.02 \pm$

0.76 azalma tespit edilmiştir ( $p=0.001$ ). Orta ve ileri nPDR grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p$  değeri: 0.051) (Tablo 4.5).

YKP inferior kadran VD ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında kontrol grubuna göre DM olup DRP olmayan grupta  $1.67 \pm 0.31$ , erken nPDR grubunda  $3.15 \pm 0.39$ , orta nPDR grubunda  $4.53 \pm 0.55$  ve ileri nPDR grubunda  $5.32 \pm 0.65$  azalma tespit edilmiştir ( $p$  değerlerinin hepsi  $<0.001$ ). DM olup DRP olmayan gruba göre orta nPDR grubunda  $2.86 \pm 0.6$  ve ileri nPDR grubunda  $3.65 \pm 0.69$  azalma tespit edilmiştir ( $p$  değerlerinin hepsi  $<0.001$ ). Erken nPDR grubuna göre ileri nPDR grubunda  $2.17 \pm 0.73$  azalma tespit edilmiştir ( $p=0.034$ ). Erken ile orta nPDR grupları arasında ve orta ile ileri nPDR grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p$  değerleri sırasıyla: 0.213, 0.872) (Tablo 4.5).

YKP nazal kadran VD ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında kontrol grubuna göre DM olup DRP olmayan grupta  $1.29 \pm 0.29$ , erken nPDR grubunda  $2.34 \pm 0.4$ , orta nPDR grubunda  $4.03 \pm 0.33$  ve ileri nPDR grubunda  $5.21 \pm 0.62$  azalma tespit edilmiştir ( $p$  değerlerinin hepsi  $<0.001$ ). DM olup DRP olmayan gruba göre orta nPDR grubunda  $2.74 \pm 0.39$  ve ileri nPDR grubunda  $3.92 \pm 0.66$  azalma tespit edilmiştir ( $p$  değerleri sırayla:  $<0.001$ ,  $<0.001$ ). Erken nPDR grubuna göre orta nPDR grubunda  $1.69 \pm 0.48$  ve ileri nPDR grubunda  $2.87 \pm 0.71$  azalma tespit edilmiştir ( $p$  değerleri sırayla: 0.007, 0.002). Orta ile ileri nPDR grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.421$ ) (Tablo 4.5).

Tüm kontrol ve çalışma gruplarındaki YKP katmanı kadranlardaki VD değerlerinin DRP evrelerine göre analiz edilmiş Kruskal Wallis kutu grafikleri Tablo 4.6'da toplu olarak verilmiştir.

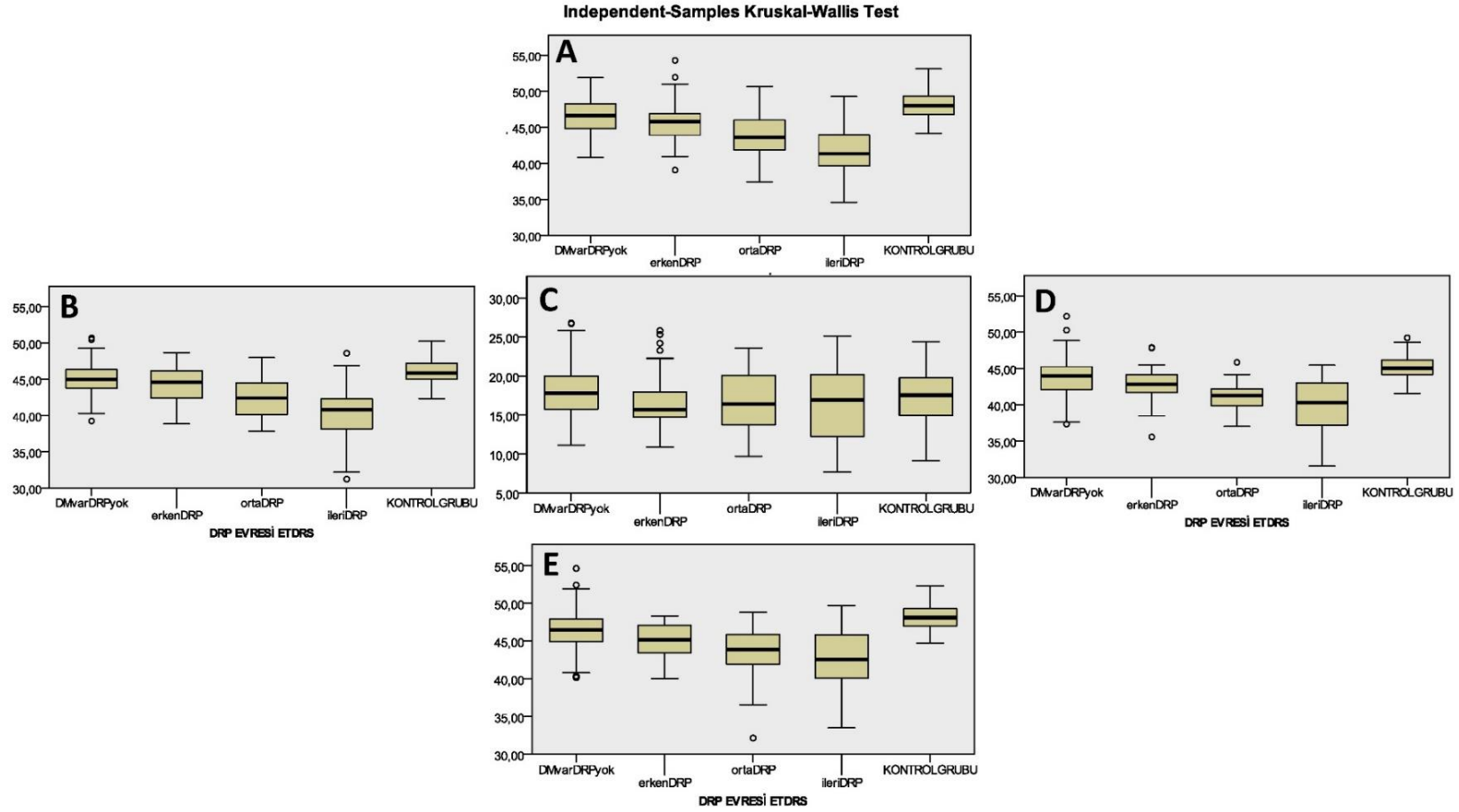


**Tablo 4.5.** Kontrol ve çalışma gruplarındaki YKP katmanı VD değerlerinin kontrol ve çalışma grupları ile karşılaştırılmasına ait sonuçlar.

	Kontrol Grubu <b>(a)</b> (n=104) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	DMvarDRPyok <b>(b)</b> (n=99) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	Erken nPDR <b>(c)</b> (n=39) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	Orta nPDR <b>(d)</b> (n=40) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	İleri nPDR <b>(e)</b> (n=36) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	KRUSKAL WALLIS TESTİ (p)	
YKPmerkez	17.27±3.41 17.55 (14.96-19.76)	18.01±3.31 17.79 (15.75-20.1)	16.77±3.79 15.71 (14.7-17.97)	16.93±3.74 16.42 (13.76-20.06)	16.52±4.65 16.93 (12.27-20.2)	P=0.164	
YKPsuperior	48.06±1.73 48.02 (46.77-49.31)	46.53±2.45 46.59 (44.8-48.29)	45.70±3.23 45.78 (43.9-47.1)	43.73±3.39 43.61 (41.84-46.02)	41.83±3.49 41.32 (39.65-43.91)	p<0.001	a-b: p=0.001 a-c,d,e: p<0.001 b-d: p=0.001 b-e: p<0.001 c-e: p=0.002
YKPtemporal	46.13±1.61 45.86 (45.02-47.22)	45.03±2.19 44.98 (43.75-46.34)	44.28±2.33 44.6 (42.27-46.17)	42.45±2.7 42.41 (40.14-44.51)	40.26±3.94 40.81 (38.13-42.31)	p<0.001	a-b: p=0.006 a-c: p=0.001 a-d,e: p<0.001 b-d,e: p<0.001 c-e: p=0.001
YKPinferior	48.09±1.58 48.11 (46.99-49.28)	46.42±2.72 46.5 (44.92-47.92)	44.94±2.27 45.17 (43.43-47.17)	43.56±3.36 43.9 (41.93-45.89)	42.77±3.8 42.55 (40.1-45.81)	p<0.001	a-b,c,d,e: p<0.001 b-d,e: p<0.001 c-e: p=0.034
YKPnazal	45.16±1.48 45.02 (44.19-46.16)	43.87±2.51 43.99 (42.07-45.25)	42.82±2.36 42.84 (41.38-44.46)	41.12±1.88 41.27 (39.87-42.18)	39.95±3.63 40.3 (37.22-43.02)	p<0.001	a-b,c,d,e: p<0.001 b-d,e: p<0.001 c-d: p=0.007 c-e: p=0.002

SS: Standart sapma, VD: Vasküler dansite, Q1-Q3: %25 ve %75'lik değerler. P<0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 4.6.** Kontrol ve çalışma gruplarındaki YKP katmanı superior (A), temporal (B), merkez (C), nazal (D) ve inferior (E) VD değerlerinin DRP evrelerine göre analiz edilmiş Kruskal Wallis test grafikleri.



DKP merkez bölge damar yoğunluğunun DRP evresine göre yapılan analizlerinde kontrol grubuna göre DM olup DRP olmayan grupta ve ileri nPDR grubunda anlamlı şekilde artış izlenmiştir (p değerleri sırayla: 0.001, <0.001). DM olup DRP olmayan gruba göre ileri nPDR grubunda anlamlı şekilde artış izlenmiştir (p=0.033). Erken ve ileri nPDR arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark izlenmiştir (p=0.025) (Tablo 4.7).

DKP superior kadran damar yoğunluğunun DRP evresine göre yapılan analizlerinde kontrol grubuna göre orta ve ileri nPDR evresinde anlamlı şekilde artış izlenmiştir (p değerleri sırayla: 0.008, 0.012) (Tablo 4.7).

DKP temporal kadran damar yoğunluğunun DRP evresine göre yapılan analizlerinde anlamlı değişiklikler izlenmemiştir (p değeri: 0.08) (Tablo 4.7).

DKP inferior damar yoğunluğunun DRP evresine göre yapılan analizlerinde erken evre nPDR grubuna göre kontrol, DM olup DRP olmayan ve ileri evre nPDR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek değerler tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: 0.001, <0.001, 0.005) (Tablo 4.7).

DKP nazal kadran damar yoğunluğunun DRP evresine göre yapılan analizlerinde erken evre nPDR grubuna göre kontrol ve DM olup DRP olmayan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek değerler tespit edilmiştir (p değerleri sırayla: 0.042, 0.004) (Tablo 4.7).

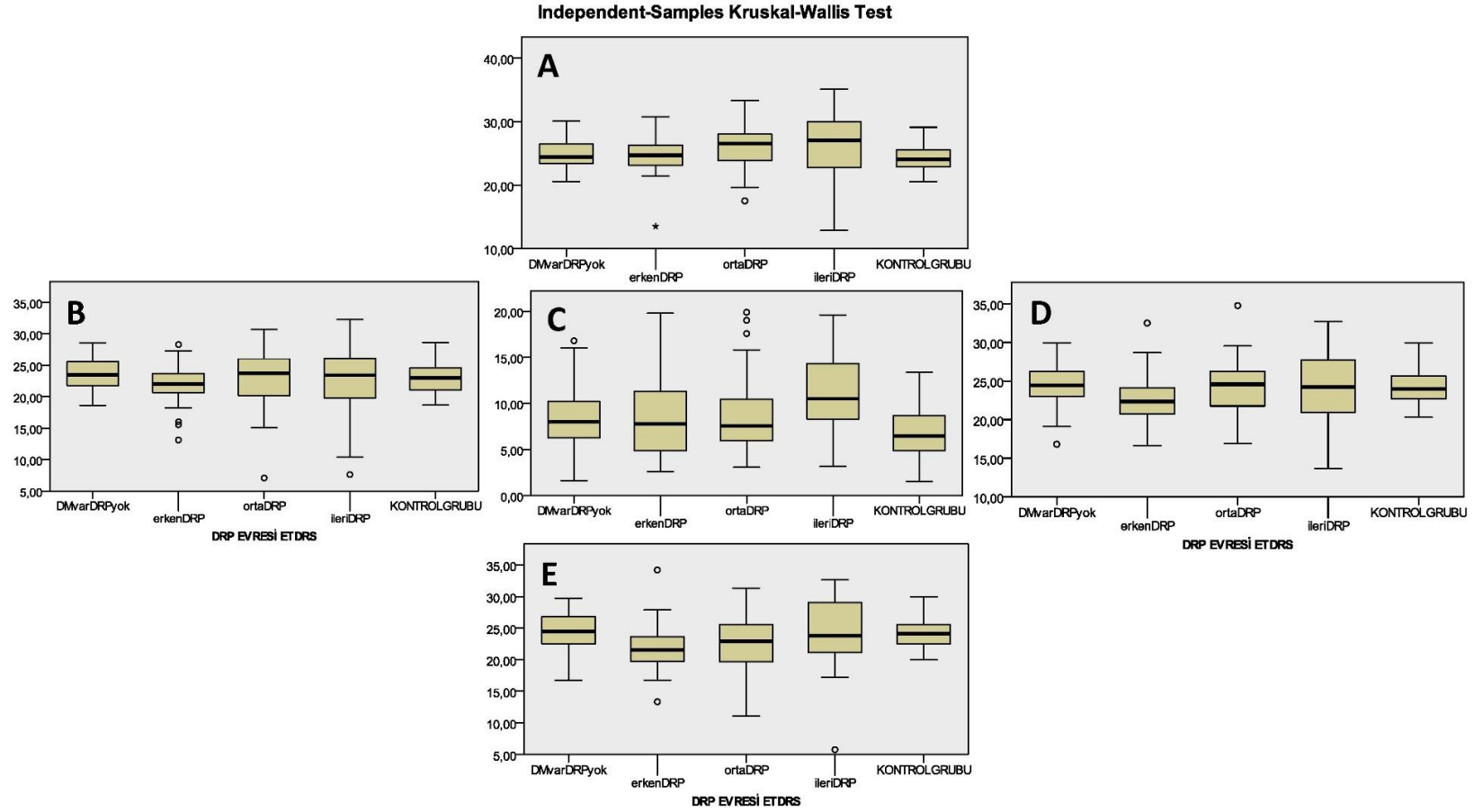
Tüm kontrol ve çalışma gruplarındaki DKP katmanı kadranlardaki VD değerlerinin DRP evrelerine göre analiz edilmiş Kruskal Wallis kutu grafikleri Tablo 4.8'de toplu olarak verilmiştir.

**Tablo 4.7.** Kontrol ve çalışma gruplarındaki DKP katmanı VD değerlerinin kontrol ve çalışma grupları ile karşılaştırılmasına ait sonuçlar.

	<b>Kontrol Grubu (a)</b> (n=104) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	<b>DMvarDRPyok (b)</b> (n=99) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	<b>Erken nPDR (c)</b> (n=39) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	<b>Orta nPDR (d)</b> (n=40) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	<b>İleri nPDR (e)</b> (n=36) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	<b>KRUSKAL WALLIS TESTİ (p)</b>	
DKPmerkez	6.61±2.79 6.48 (4.88-8.67)	8.42±3.09 8 (6.22-10.26)	8.32±4.19 7.78 (4.69-11.37)	8.85±4.13 7.56 (5.96-10.45)	11.16±4.34 10.52 (8.32-14.34)	p<0.001	a-b: p=0.001 a-e: p<0.001 c-e: p=0.025 b-e: p=0.033
DKPsuperior	24.33±1.94 24.05 (22.86-25.56)	24.94±2.16 24.44 (23.39-26.46)	24.52±2.83 24.7 (23.08-26.34)	26.12±3.5 26.52 (23.84- 28.02)	26.30±5 27.04 (22.77-29.99)	P=0.001	a-d: p=0.008 a-e: p=0.012
DKPtemporal	22.94±2.25 23 (21.08-24.56)	23.61±2.33 23.49 (21.57-25.58)	22.03±3.23 22 (20.57-24.09)	22.98±4.59 23.73 (20.19- 26.02)	22.87±5.33 23.44 (19.81-26.09)	P=0.08	
DKPinferior	24.23±2.24 24.11 (22.53-25.57)	24.3±2.71 24.45 (22.53-26.86)	22.00±3.5 21.53 (19.63- 23.76)	22.68±3.98 22.91 (19.67- 25.58)	24.38±5.23 23.82 (21.12-29.04)	p<0.001	a-c: p=0.001 b-c: p<0.001 c-e: p=0.005
DKPnazal	24.34±2.25 24 (22.68-25.67)	24.63±2.51 24.45 (23.01-26.3)	22.80±3.27 22.33 (20.71- 24.22)	24.29±3.64 24.57 (21.77- 26.29)	24.41±4.64 24.23 (20.95-27.72)	P=0.011	a-c: p=0.042 b-c: p=0.004

SS: Standart sapma, VD: Vasküler dansite, Q1-Q3: %25 ve %75'lik değerler. P<0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 4.8.** Kontrol ve çalışma gruplarındaki DKP katmanı superior (A), temporal (B), merkez (C), nazal (D) ve inferior (E) VD değerlerinin DRP evrelerine göre analiz edilmiş Kruskal Wallis test grafikleri.



YKP ve DKP superior ve inferior kadran VD değerlerinin birbirlerine oranı hesaplandı. 1 değerinden büyük değerler superior kadranda daha yüksek oranda VD; 1 değerinden düşük değerler ise inferior kadranda daha yüksek VD olarak değerlendirildi. YKP katmanında kontrol grubunda %53 oranında inferior kadranda daha yüksek VD izleniyorken DM olup DRP olmayan, erken ve ileri nPDR evrelerinde bu oran tersine dönerek sırasıyla %56.6, %57.9 ve %55 oranlarında superior kadranda daha yüksek VD görüldü ( $p=0.196$ ). İleri nPDR evresindeyse %63.9 oranında inferior kadran hakimiyeti izlendi. DKP katmanında ise tüm evrelerde superior kadranda daha yüksek VD değerleri gözlenirken, bu oran kontrol grubuna göre çalışma gruplarında hastalık evresi orta nPDR evresine kadar düzenli olarak artış göstermiştir (oran yüzdeleri sırayla: %53.4, %61.9, %76.9, %85) ( $p=0.003$ ). İleri nPDR evresinde bu oran hafif azalarak %66.7 olarak bulundu.

YKP superior ve inferior kadran VD değerleri önceki analizden farklı olarak sürekli küçük olan değer büyük olan değere bölünerek sonucun hep 1 ile 0 arasında olması sağlandı. Bu sayede 1 değerinden uzaklaşan değerler asimetrinin ölçütü olarak değerlendirildi. Elde edilen oranlarla kontrol grubu ve çalışma grupları arasında istatistiksel analiz yapıldı. Kontrol grubuna göre çalışma gruplarında tüm evrelerde anlamlı şekilde azalma saptandı (tüm p değerleri  $p<0.001$ ) (Tablo 4.9).

DKP superior ve inferior kadran VD değerlerinin oranı da aynı şekilde hesaplandı. Elde edilen oranlarla kontrol grubu ve çalışma grupları arasında istatistiksel analiz yapıldı. Kontrol grubuna göre çalışma gruplarında tüm evrelerde anlamlı şekilde azalma saptandı (tüm p değerleri  $p<0.001$ ). DM olup DRP olmayan gruba göre orta ve ileri evre nPDR grubunda anlamlı bir azalma tespit edildi (p değerleri sırayla: 0.011, 0.009) (Tablo 4.9).

Kontrol grubu YKP katmanı superior, temporal, inferior ve nazal kadran VD değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak sağlıklı kişilerin ortalama değerleri elde edildi. Sağlıklı YKP ortalama VD değeri %46.9 olarak bulundu. Tüm gözlerde kendi içerisinde YKP ortalama VD değeri hesaplanarak 46.9 sayısına bölünerek normale göre oran hesaplandı. Elde edilen bu oran, YKP superior ve inferior kadran VD değerlerinin küçük değer büyük değere bölünmesiyle elde edilen oranıyla matematiksel olarak çarpılarak 'Yüzeyel DRP Skoru (YDS)' elde edildi (Şekil 4.1). YDS tüm gruplar arasında istatistiksel analiz yapıldı. Kontrol grubuna göre çalışma

gruplarında tüm evrelerde anlamlı şekilde azalma saptandı (tüm p değerleri  $p < 0.001$ ). Orta ve ileri nPDR gruplarında, DM olup DRP olmayan gruba göre anlamlı azalmalar tespit edildi (tüm p değerleri  $p < 0.001$ ). Erken evreye göre ileri nPDR grubunda anlamlı azalış görüldü ( $p = 0.006$ ) (Tablo 4.9).

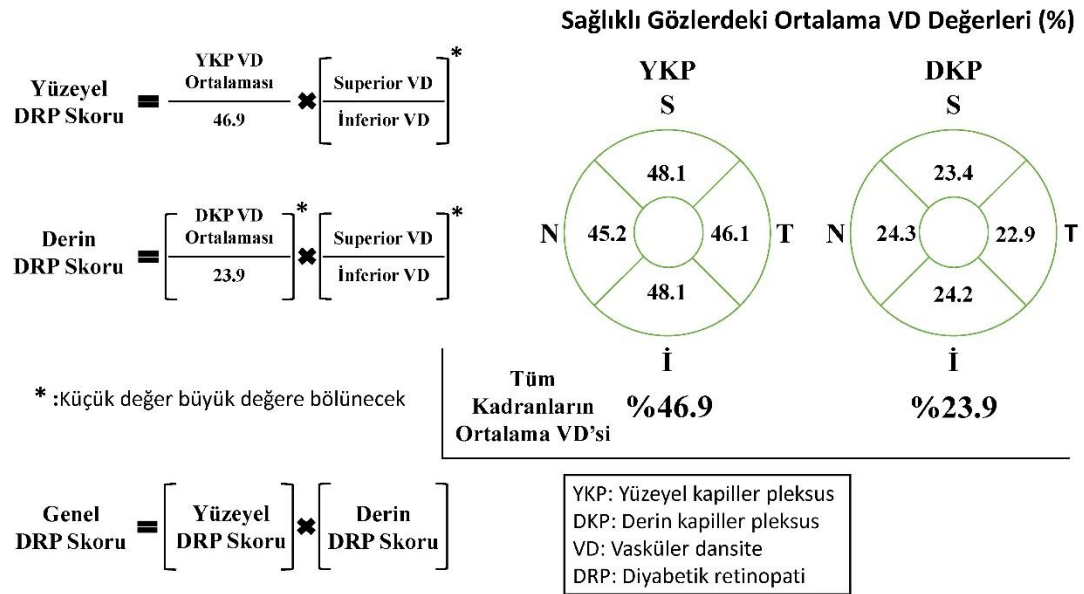
Kontrol grubu DKP katmanı superior, temporal, inferior ve nazal kadran VD değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak sağlıklı kişilerin ortalama değerleri elde edildi. Sağlıklı DKP ortalama VD değeri %23.9 olarak bulundu. Tüm gözlerde kendi içerisinde DKP ortalama VD değeri hesaplanarak 23.9 sayısı ile küçük olan değer büyük olan değere bölünme şartıyla oran hesaplandı. Elde edilen bu oran, DKP superior ve inferior kadran VD değerlerinin küçük değer büyük değere bölünmesiyle elde edilen oranıyla matematiksel olarak çarpılarak 'Derin DRP Skoru (DDS)' elde edildi (Şekil 4.1). DDS tüm gruplar arasında istatistiksel analiz yapıldı. Kontrol grubuna göre çalışma gruplarında tüm evrelerde anlamlı şekilde azalma saptandı (p değerleri sırasıyla: 0.002,  $< 0.001$ ,  $< 0.001$ ,  $< 0.001$ ). DM olup DRP olmayan gruba göre erken, orta ve ileri nPDR gruplarında anlamlı şekilde azalma saptandı (p değerleri sırasıyla: 0.007, 0.003,  $< 0.001$ ) (Tablo 4.9).

Yüzeyel ve derin DRP skorları birbirleriyle çarpılarak gözlerin 'Genel DRP skoru (GDS)' elde edildi (Şekil 4.1). GDS tüm gruplar arasında istatistiksel analiz yapıldı. Kontrol grubuna göre çalışma gruplarında tüm evrelerde anlamlı şekilde azalma saptandı (tüm p değerleri  $p < 0.001$ ). DM olup DRP olmayan gruba göre erken, orta ve ileri nPDR gruplarında anlamlı şekilde azalma saptandı (p değerleri sırasıyla: 0.005,  $< 0.001$ ,  $< 0.001$ ) (Tablo 4.9). Tüm DRP skorlarının DRP evrelerine göre analiz edilmiş Kruskal Wallis test grafikleri Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Yüzeyel, derin ve genel DRP skorları kontrol (104 göz) ile çalışma gruplarını (toplam 214 göz) birbirinden ayırt edebilme gücü yönünden ROC analizi yapıldı (Tablo 4.11). Eğri altında kalan yüzeyel, derin ve genel DRP skorlarına göre sırasıyla  $0.887 \pm 0.018$ ,  $0.769 \pm 0.026$ ,  $0.882 \pm 0.018$  olarak tespit edildi (tüm p değerleri  $< 0.001$ ). Aynı ROC analizi kontrol grubuyla DM olup DRP olmayan grubu ayırmak için kullanıldığında yüzeyel, derin ve genel DRP skorlarına göre sırasıyla  $0.812 \pm 0.03$ ,  $0.677 \pm 0.039$ ,  $0.783 \pm 0.033$  olarak bulunmuştur (tüm p değerleri  $< 0.001$ ). Kontrol grubuyla erken nPDR evresini ayırmak için analiz yapıldığında ise sırasıyla  $0.906 \pm 0.026$ ,  $0.847 \pm 0.044$ ,  $0.959 \pm 0.022$  olarak tespit edilmiştir (tüm p değerleri

<0.001). Kullandığımız formül hesaplamasında kullanılan YKP ve DKP superior/inferior VD oranı (küçük değer/büyük değer olacak şekilde) ile ortalama YKP/46.9 ve ortalama DKP/23.9 (küçük değer/büyük değer olacak şekilde) parametreleri için çalışma gruplarına göre ayrı ayrı ROC analizi yapıldığında elde edilen veriler Tablo 4.11'deki gibidir. Dört ayrı parametre içerisinde DRP skorlarını en fazla etkileyen parametre ortalama YKP/46.9 sonucudur. Ardından YKP ve DKP superior/inferior VD parametreleri benzer düzeylerde etki ederken, en az etkili parametre ise ortalama DKP/23.9 sonucu olmuştur (Tablo 4.11).

Yüzeysel, derin ve genel DRP skorlarını kontrol ile çalışma gruplarını birbirinden ayırt edebildiği sınır değerleri açısından incelendiğinde yüzeysel DRP skorunda %69.2 duyarlılık, %94.2 özgüllük ile ayırım sınır değeri 0.94; derin DRP skorunda %56.1 duyarlılık, %91.3 özgüllük ile ayırım sınır değeri 0.83; genel DRP skorunda ise %72.9 duyarlılık, %94.2 özgüllük ile ayırım sınır değeri 0.81 olarak saptanmıştır.



**Şekil 4.1.** Yüzeysel, derin ve genel DRP skoru hesaplamasında kullandığımız formül.



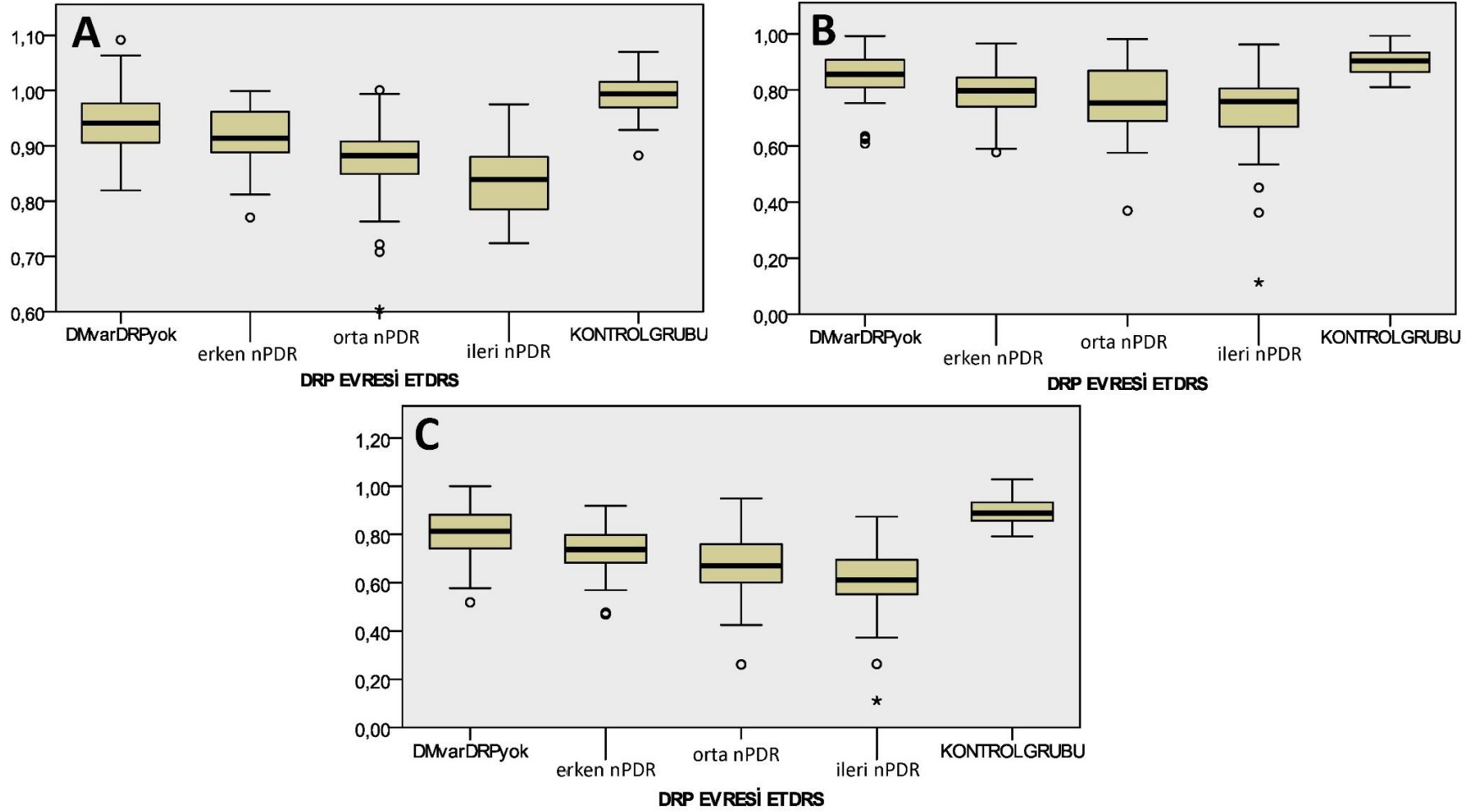
**Tablo 4.9.** Kontrol ve çalışma gruplarındaki YKP ve DKP katmanı VD oransal değerlerinin kontrol ve çalışma grupları ile karşılaştırılmasına ait sonuçlar.

	Kontrol Grubu <b>(a)</b> (n=104) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	DMvarDRPyok <b>(b)</b> (n=99) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	Erken nPDR <b>(c)</b> (n=39) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	Orta nPDR <b>(d)</b> (n=40) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	İleri nPDR <b>(e)</b> (n=36) Ortalama±SS Median (Q1-Q3)	KRUSKAL WALLIS TESTİ (p)	
YKP superior/inferior*	0.98 ± 0.02 0.98 (0.97-0.99)	0.96±0.03 0.96 (0.93-0.98)	0.95±0.04 0.96 (0.93-0.98)	0.94±0.06 0.95 (0.93-0.98)	0.94±0.04 0.94 (0.91-0.97)	p<0.001	a-b,c,d,e: p<0.001
DKP superior/inferior*	0.95 ± 0.03 0.96 (0.93-0.98)	0.91±0.07 0.93 (0.86-0.97)	0.87±0.09 0.89 (0.8-0.94)	0.83±0.12 0.85 (0.76-0.92)	0.81±0.17 0.86 (0.75-0.93)	p<0.001	a-b,c,d,e: p<0.001 b-d: p=0.011 b-e: p=0.009
Yüzeyel DRP skoru	0.99 ± 0.03 0.99 (0.97-1.02)	0.94±0.05 0.94 (0.9-0.98)	0.92±0.05 0.91 (0.88-0.96)	0.87±0.08 0.88 (0.85-0.91)	0.84±0.07 0.84 (0.79-0.88)	p<0.001	a-b,c,d,e: p<0.001 b-d,e: p<0.001 c-e: p=0.006
Derin DRP skoru	0.9 ± 0.04 0.9 (0.86-0.93)	0.86±0.08 0.86 (0.81-0.91)	0.79±0.1 0.8 (0.74-0.85)	0.77±0.13 0.75 (0.69-0.87)	0.72±0.16 0.76 (0.67-0.8)	p<0.001	a-b: p=0.002 a-c,d,e: p<0.001 b-c: p=0.007 b-d: p=0.003 b-e: p<0.001
Genel DRP skoru	0.89 ± 0.05 0.89 (0.86-0.93)	0.81±0.1 0.81 (0.74-0.88)	0.72±0.1 0.74 (0.68-0.8)	0.67±0.13 0.67 (0.6-0.76)	0.6±0.15 0.61 (0.55-0.7)	p<0.001	a-b,c,d,e: p<0.001 b-c: p=0.005 b-d,e: p<0.001

SS: Standart sapma, VD: Vasküler dansite, Q1-Q3: %25 ve %75'lik değerler. P<0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

\*Superior ile inferior VD arasındaki oran sürekli küçük değer büyük değere bölünerek elde edilmiştir.

**Tablo 4.10.** Yüzeysel (A), derin (B) ve genel (C) DRP skorlarının DRP evrelerine göre analiz edilmiş Kruskal Wallis test grafikleri.



**Tablo 4.11.** Yüzeyel, derin ve genel DRP skorları ile formül bileşenlerinin kontrol grubuna göre tüm çalışma grupları, DM olup DRP olmayan, erken, orta ve ileri evre nPDR gruplarının ROC analizi.

	Tüm Çalışma Grubu (n=214) (a) Eğri altı alan±SS, %95 GA sınırları	DM olup DRP olmayan (n=99) (b) Eğri altı alan±SS, %95 GA sınırları	Erken nPDR (n=39) (c) Eğri altı alan±SS, %95 GA sınırları	Orta nPDR (n=40) (d) Eğri altı alan±SS, %95 GA sınırları	İleri nPDR (n=36) (e) Eğri altı alan±SS, %95 GA sınırları	p değerleri
YKP Superior/İnferior VD oranı*	0.756±0.027 (0.703-0.809)	0.711±0.036 (0.64-0.782)	0.734±0.05 (0.635-0.833)	0.8±0.042 (0.718-0.882)	0.856±0.039 (0.73-0.929)	tüm p değerleri <0.001
DKP Superior/İnferior VD oranı*	0.761±0.026 (0.71-0.812)	0.684±0.039 (0.608-0.76)	0.816±0.05 (0.718-0.914)	0.836±0.048 (0.742-0.931)	0.83±0.051 (0.73-0.929)	tüm p değerleri <0.001
Ortalama YKP/46.9	0.849±0.021 (0.807-0.890)	0.757±0.034 (0.69-0.825)	0.859±0.042 (0.776-0.942)	0.957±0.018 (0.923-0.992)	0.968±0.018 (0.932-1.00)	tüm p değerleri <0.001
Ortalama DKP/23.9*	0.573±0.033 (0.508-0.637)	0,485±0.041 (0.405-0.564)	0.649±0.051 (0.549-0.749)	0.621±0.059 (0.506-0.736)	0.68±0.061 (0.561-0.8)	a: p=0.035 b: p=0.704 c: p=0.006 d: p=0.025 e: p=0.001
Yüzeyel DRP Skoru	0.887±0.018 (0.851-0.922)	0.812±0.03 (0.753-0.872)	0.906±0.026 (0.855-0.957)	0.961±0.019 (0.923-0.999)	0.988±0.008 (0.972-1.00)	tüm p değerleri <0.001
Derin DRP Skoru	0.769±0.026 (0.719-0.819)	0.677±0.039 (0.601-0.753)	0.847±0.044 (0.76-0.934)	0.796±0.054 (0.690-0.903)	0.904±0.036 (0.835-0.974)	tüm p değerleri <0.001
Genel DRP Skoru	0.882±0.018 (0.846-0.918)	0.783±0.033 (0.718-0.848)	0.959±0.022 (0.917-1.00)	0.961±0.023 (0.916-1.00)	0.985±0.011 (0.962-1.00)	tüm p değerleri <0.001

SS: Standart sapma, GA: Güven aralığı. \*: Küçük değer büyük değere bölünerek elde edilen sonuç. P<0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus, gün geçtikçe insidansının tüm dünyada arttığı önemli bir sağlık problemidir. Tüm vücutta mikro ve makrovasküler patolojilere yol açabilen DM'de görülen DRP, patofizyolojisi her geçen gün daha da aydınlatılan önemli bir komplikasyondur. Geçmişte sadece fundus muayenesine dayanan DRP tanı ve tedavisinde FA keşfiyle önemli bir basamak atlanmış olup OKT'nin icadı ve günlük kullanıma girmesiyle de büyük kolaylıklar sağlanmıştır. FA ve OKT DRP evrelendirmesi ve tedavi planlanması için değerlidir ancak bu tetkikler kısmi olarak subjektif olup FAZ bölgesi ve bazı mikrovasküler değişiklikleri gösterememesi eksik noktalarını oluşturmaktadır. OKT ise FA'ya nazaran çok daha fazla objektif bilgi verse de özellikle iskemiye göstermemesi en büyük eksiğidir. İnvaziv bir yöntem olup kontrast madde verilerek yapılan ve KRB hakkında dinamik bilgiler vererek tüm retina alanlarının incelenmesine imkan veren FA, DRP tanı ve tedavi izleminde günümüzde halen altın standart yerini korumaktadır. Ancak invaziv oluşu, kontrast madde gereksinimi nedeniyle her hastaya rahatlıkla uygulanamaması, iki boyutlu bilgi vermesi ve zaman alıcı bir yöntem olması FA'nın sınırlı kaldığı durumlardır.

Yakın dönemde OKT teknolojisinin gelişmesi sonucu yapılan eklemelerle vasküler yapıları intravenöz kontrast madde kullanmaksızın, eritrositlerin intrinsik hareket kontrastını kullanarak indirekt olarak gösterebilen OKTA cihazının tanıtılması ayrı bir çığır açmıştır. OKTA, çekimlerinin tekrarlanabilir olması, kısa tetkik süresi, retina damar ağını üç boyutlu olarak gösterebilmesi ve sadece fundus bakışında değil OKT'de patoloji oluşturmayacak düzeydeki DRP'de bile erken mikrovasküler değişiklikleri tespit edebiliyor olmasıyla klinik pratikte yerini almaya başlamıştır. OKTA cihazı ile kapiller non-perfüze alanlar, FAZ anormallikleri, kapillerdeki kıvrımlanma artışı, telenjektaziler ve mikroanevrizmalar, neovaskülarizasyon bölgeleri ve koryokapillaris patolojileri tetkik edilebilmektedir. Ayrıca üç boyutlu analizi ve segmentasyon yapabilmesi sayesinde OKTA cihazıyla literatüre YKP ve DKP terimlerini girmiş olup damar ağlarının katmansal analizlerinin yapılabilmesi mümkün olmuştur. Vasküler Dansite (VD), nonperfüzyon damarlarının aralığı ile yakından ilişkilidir ve OKTA cihazı kantitatif olarak VD değeri çıktısı verebilmektedir. DM'nin neden olduğu retina kılcal damarlarında görülen hasarın

erken evrelerinde, lokal perfüzyon olmayan bir bölge oluşturmadan VD'de bir azalma görülebilmektedir(104). DRP hastalarında VD değerlerinin azalmasına neden olabilecek durumlar arasında sürekli hiperglisemi ortamı, kan-retina bariyerinin hasarı, mikrovasküler endotel hücrelerinin çoğalması (kılcal kanalın daralmasına veya tıkanmasına yol açar) ve nihai atrofi ve dejenerasyon sayılabilir(105). Diğer yandan damar duvarlarındaki bozulmalar sonucu damar dışına sızan eksudaların oluşturduğu inflamatuvar yanıt da doku metabolizmasını etkileyerek kılcal damar tıkanıklıklarını tetikleyebilir(106). Son olarak, büyük miktarda oksidatif stres üreten retinal fotoreseptörlerin güçlü oksijen tüketimi ve metabolizmasından da kaynaklanabilir(107). Bu nedenle, VD değişiklikleri erken DRP'nin göstergelerinden biri de olabilir(108).

Yaptığımız çalışmada düzenli dağılıma uyduğu tespit edilen YKP superior, temporal, inferior ve nazal kadranda damar yoğunluk ortalamaları DRP grupları arasında Tek Yönlü Varyans Analiziyle (ANOVA), normal dağılımın görülmediği diğer katman ve kadranda analizleri ise grup karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile gerçekleştirildi. Tek Yönlü Varyans Analizi sonucu anlamlı çıkan değişkenlerde grupların ikili karşılaştırmaları eşit varyans yaklaşımı görülmediği için Games-Howell testi ile yapıldı. YKP superior, temporal, inferior ve nazal kadranda kontrol grubuna göre DM olup DRP olmayan, erken, orta ve ileri nPDR gruplarında istatistiksel anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Aynı şekilde DM olup DRP olmayan gruba göre tüm kadranda orta ve ileri nPDR gruplarında istatistiksel anlamlı azalmalar gözlenmiştir. DM olup DRP olmayan grup ile erken nPDR arasında sadece inferior kadranda anlamlı fark bulunmuştur. Erken ile ileri nPDR grupları arasında tüm kadranda anlamlı fark bulunurken, erken ile orta nPDR grupları arasında sadece temporal ve nazal kadranda istatistiksel anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Ortalama değerler azalmasına karşın hiçbir kadranda orta ve ileri nPDR grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.5). Bu sonuçlardan yola çıkarak DRP evresi ilerledikçe YKP damar yoğunluklarında anlamlı azalmaların olduğu söylenebilir. Xie ve ark.(109) 164 hasta ile yaptığı benzer çalışmada SS-OKTA ile sadece YKP damar yoğunluğu analizi yaparak azalmış YKP değerini ileri DRP, ileri yaş, yüksek HbA1c ve DMÖ varlığıyla ilişkilendirmişlerdir. Xie ve ark.(109) yaptıkları bu çalışmaya 755 DM olup DRP olmayan, 104 hafif DRP, 60 görmeyi tehdit

eden ağır DRP bulgusu olan göz dahil etmişlerdir. Sonuç olarak ağır ile hafif DRP arasında istatistiksel anlamlı sonuçlar elde etmişler. Biz çalışmamızda Xie ve ark.(109)'dan farklı olarak DRP hastalarını erken, orta ve ileri nPDR olmak üzere üç gruba bölerek üç grup arasında da istatistiksel anlamlı farklar bulduk. Çalışmamızda ayrıca DM olup DRP olmayan grup ile DRP grupları arasında anlamlı farklar gözlemledik. İki çalışma arasında çalışmaya alınan hasta sayısı ve gruplandırma farklılıkları çalışma sonuçlarında farklılık oluşturduğu düşüncesindeyiz.

Vasküler dansite (VD) ile DRP arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Forte ve ark.(110) DM olup DRP olmayan ve hafif DRP bulguları olan hastalarda VD'nin azaldığını bildirmiştir. Bunun nedenini hastalığın erken evrelerinde makular perfüzyonun azalmasına bağlamışlardır. Dimitrova ve ark.(111) DM olup DRP olmayan hastalarda YKP ve DKP değerlerinin sağlıklı katılımcılarla karşılaştırıldığında azaldığını bildirmiştir. Li ve ark.(112) 97 DM hastasının ve 48 sağlıklı gönüllünün VD analizlerini karşılaştırmış ve diyabetik hasta grubunda VD'nin azaldığını göstermiştir. Hwang ve ark.(113) 12 gözde OKTA ile parafoveal alanda ortalama damar yoğunluğu (ODY) analizi yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DRP olan gözlerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük değerler bulmuştur ( $p<0.001$ ). Ülkemizde yakın dönemde yapılan bir tez çalışmasında kontrol grubu, DM olup DRP olmayan ve DRP olanlar arasında parafoveal bölge YKP ve DKP katmanlarındaki ODY karşılaştırıldığında DRP olan grupta hem kontrol hem de DM olup DRP olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı bir düşüş; ayrıca kontrol grubuna göre DKP katmanı ODY ortalamalarının DM olup DRP olmayan grupta da istatistiksel anlamlı düşüş tespit etmişlerdir(114). Bu çalışmalardaki benzer bulgular bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Ancak Al-Sheikh ve ark.(115) DM olup DRP olmayanlara kıyasla DRP grubunda VD'nin arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada, hastalardaki VD değişikliklerinin, DRP varlığı ve DRP şiddeti ile ilişkili olduğunu ve VD ile DRP arasındaki ilişkiyi doğrulamak için daha fazla hasta sayılarıyla yeni ve güvenilir ek çalışmaların gerektiğini vurgulamışlardır.

Çalışmamızda YKP merkez VD değerleri DRP evrelerine göre analiz edildiğinde istatistiksel anlamlı değişiklikler izlenmemiştir ( $p=0.164$ ) (Tablo 4.5). Ayrıca fovea merkezi 1 mm çaplı alanda damar yoğunluğunun belirgin düzeyde az olması, foveada rastgele yer alabilen doğal vasküler yapıların veya İRMA benzeri

patolojik damarların zaten düşük düzeyde olan VD oranını belirgin şekilde arttırabilmesi ve cihazın fovea tesbitinde en küçük hatada bile anlamlı farklar oluşabilmesi nedeniyle standart sapması belirgin olarak fazla olan YKP ve özellikle DKP merkez bölge VD değerlerinin istatistiksel olarak güvenilirliğinin azaldığını düşünmekteyiz. Benzer kadransal veri çalışmalarında da merkez bölge VD değerleri analiz edilmemiştir. Sadece toplam makula VD değerlerini inceleyen çalışmalar merkez bölgeyi dahil etmişlerdir.

Çalışmamızda DKP katmanı VD değerleri DRP evrelerine göre analiz edildiğinde YKP değerlerinden farklı olarak düzenli bir eğri sergilememiş olup YKP analizleri kadar DRP evrelerine göre belirgin farklarla karşılaşmamıştır. Ancak DRP grupları arasında ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılıklar oluşmaktadır. Çalışmaya daha fazla sayıda hasta alınsaydı daha farklı parametrelerin anlamlı hale gelebileceği düşüncesindeyiz. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da grafiklerde DKP katmanı VD değerlerinin kontrol grubuna göre önce erken evrede hafif azaldığı sonrasında orta evrede normal düzeylere geldiği ardından ileri evre nPDR'de normalin hafif üzerinde olduğu izlenmektedir (Tablo 4.8). Hatta istatistiksel analizlere yansımaya da bazı hastaların OKTA çıktılarını değerlendirdiğimiz sırada DKP superior veya inferior kadranslarda belirgin VD artışı izlenmiş olduğunu ve bu bölgelerin İRMA bölgelerine yakınlığının olduğunu gördük. Bu nedenle DKP katmanında kadransal olarak belirgin VD artışlarında İRMA yönünden predispozan faktör olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda ek çalışmalar gerekmektedir.

Çalışma öncesinde DRP hastalarında yapılan OKTA analizlerinde alt yarı ile üst yarı arasında VD farklılıklarının/asimetrisinin sağlam kişilerde yapılan ölçümlerden daha fazla olduğu gözlemlendi. Greve ve Geijssen'in(116) glokom hastalığında retinanın alt yarısında üst yarısına göre daha fazla etkilenme olduğunu göstermesinden esinlenerek benzer durumun DRP'ye bağlı olarak makula bölgesinde de olup olmadığını görmek için çalışmamızda üst ve alt yarı oransal analizlerini yapmaya karar verdik. Yaptığımız literatür araştırmasında DRP hastalarında yapılan OKTA analizlerinde yarı alan karşılaştırma çalışmasına rastlamamış olmamız üzerine temel düzeyde kendi uygulayacağımız bir formül kullanmaya karar verdik. Öncelikle gruplarda superior kadran VD değerini inferior kadran değerine bölerek elde ettiğimiz sonucu 1'den büyük veya küçük olmasına göre gruplandırarak grup içi oranlarını

bulduk. YKP katmanında kontrol grubunda inferior kadranda VD değerinin %53 oranında superiora göre daha fazla olduğu izlendi. DM olup DRP olmayan, erken ve orta evre nPDR gruplarında ise bu oranın tersine dönerek superior kadranda daha yüksek VD değerlerinin olduğu görülmüştür (oranlar sırasıyla %56.6, %57.9 ve %55). İleri nPDR grubunda ise %63.9 oranıyla tekrar inferior kadranda daha yüksek değerler gözlemlenmiştir. Tablo 4.6’da görüldüğü gibi YKP VD değerleri hastalık ilerledikçe sürekli düştüğü göz önüne alındığında bu oranlardaki değişimlerin ana nedeni kadransal VD azalması olduğu çıkarımına varılabilir. Bu durumun glokom patofizyolojisine benzer nitelikte olduğu da görülmektedir. Optik diskten çıkan inferotemporal ve superotemporal bölge sinir liflerinin en kalın sinir lifleri olduğu ve alt yarıda üst yarıya kıyasla daha fazla sinir demetinin olduğu gösterilmiştir(117). Ayrıca glokomatöz değişikliklerde ilk olarak inferotemporal ardından superotemporal sınıf lifi demetlerinin etkileniyor olduğu da bildirilmiştir(118). Benzer şekilde YKP katmanında da normal gözlerde %53 oranında inferior kadranda vasküler yoğunluk daha fazladır. DRP hastalığı evresi ilerledikçe (ileri evre nPDR hariç) inferior kadranda VD azalması belirgin olup superior/inferior VD oranı yükselmektedir. Yani DM hastalığında da makula alt yarıda daha önce etkilenmektedir. İleri nPDR evresinde ise preproliferatif değişikliklere bağladığımız İRMA ve benzeri vasküler değişiklikler nedeniyle oranlarda beklenenden farklı sonuçlarla karşılaştığımızı düşünmekteyiz. Aynı anormallik DKP katmanında da görülmektedir. DKP katmanında ileri nPDR evresi hariç tüm evrelerde superior kadranda daha yüksek VD değerleri gözlenirken, bu oran kontrol grubuna göre çalışma gruplarında hastalık evresi orta nPDR evresine kadar düzenli olarak artış göstermiştir (oran yüzdeleri sırayla: %53.4, %61.9, %76.9, %85) (p=0.003). İleri nPDR evresinde bu oran hafif azalarak %66.7 olarak bulunmuştur. Her iki katmanı da birlikte ele aldığımızda ortak olan bulgular superior/inferior VD değerlerinin hastalık evresi ilerledikçe arttığı görülmektedir. Aynı şekilde ileri nPDR evresi DKP katmanında da beklenilenden farklı sonuçlar izlenmiştir. Bu konuda yapılacak ek çalışmalarla bu durumun daha net biçimde aydınlatılması muhtemeldir.

Superior ve inferior kadranda asimetrisini gösterebilmek için YKP superior ve inferior kadranda VD değerleri sürekli küçük olan değer büyük olana bölünmesi ile 1 ile 0 arasında bir sonuç elde ettik. Bu şekilde 1 değerinden ne kadar uzaklaşırsa sonucun



asimetriyi o kadar göstereceğini düşündük. Aynı hesabı DKP katmanında da uyguladık. Elde edilen YKP ve DKP asimetri değerlerini kontrol ve çalışma grupları arasında karşılaştırdık ve anlamlı sonuçlar elde ettik (Tablo 4.9). Ancak DRP hastalarında bazı gözlerde üst ve alt yarı simetrik şekilde etkilendiğini tespit etmemiz üzerine formülümüzün hassaslığını arttırmak için ek hesaplamalar gerekti. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda YKP katmanı superior, temporal, inferior ve nazal kadran VD değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak sağlıklı kişilerin ortalama değerleri elde edildi. Aynı hesaplama DKP katmanı için de yapıldı. Sağlıklı YKP ortalama VD değeri %46.9, DKP ortalama VD değeri %23.9 olarak bulundu. Sonrasında test edilen her gözün ayrı ayrı YKP ve DKP ortalama VD değerleri bulunarak sağlıklı gözlerin ortalama değerleriyle oranı hesaplandı. Tablo 4.5 ve 4.6’da görüldüğü gibi YKP değerleri DRP evresi ilerledikçe sürekli azalma eğiliminde oldukları için elde edilen YKP VD ortalamaları 46.9’a bölünerek (sürekli küçük olan değer büyük olan değere bölünmesi şartı olmadan) formüle eklendi. Buradaki amaç sağlıklı olup ortalama VD değeri %46.9’dan yüksek olan gözlerin oransal değerini hatalı olarak düşük göstermemektir. YKP VD ortalamasının normal ile oranı ile öncesinde elde edilen YKP superior ile inferior VD oranları matematiksel olarak çarpılarak ‘Yüzeyel DRP Skoru’ olarak adlandırdığımız sonuca ulaştık. Benzer oransal işlemler DKP katmanı VD ortalama değerleri için de yapıldı. Ancak YKP’den farklı olarak ortalama DKP VD değeri 23.9 sayısı ile sürekli küçük olan değer büyük olan değere bölünerek formüle dahil edildi ve DKP superior ile inferior VD oranları matematiksel olarak çarpılarak ‘Derin DRP Skoru’ olarak adlandırdığımız sonuca ulaştık. DRP olan gözlerde sadece YKP’nin veya sadece DKP’nin etkilenmiş olabileceğini düşünerek formülümüzün hassaslığını daha da arttırmak adına yüzeyel ve derin DRP skorunu birbiriyle matematiksel olarak çarpılarak ‘Genel DRP Skoru’ olarak adlandırdığımız sonuca ulaştık. Elde ettiğimiz bu üç değer kontrol ve hasta gruplarını birbirinden ayırma gücünü hesaplamak için ROC analizi yaptık. Tablo 4.11’de görüldüğü gibi özellikle YDS ve GDS eğri altında kalan alanları kabul edilir oranda yüksek bulundu (sırayla  $0.887\pm 0.018$ ,  $0.882\pm 0.018$ ). DDS eğri altı alan ise  $0.769\pm 0.026$  olarak bulundu. ROC analizinde genel kabul gören eğri altı alan değerinin 0.8 olduğu düşünülürse yüzeyel ve genel DRP skorları hasta ile normal gözü ayırmada gayet başarılı olduğu söylenebilir ( $p=0.001$ ). Kontrol grubuyla sadece DM olup DRP

olmayan grubu karşılaştırdığımızda YDS, DDS ve GDS eğri altında kalan oranları sırayla  $0.812\pm 0.03$ ,  $0.677\pm 0.039$ ,  $0.783\pm 0.033$  olarak bulunmuştur. Burada hastalık bulgusu başlamadan dahi YDS parametresiyle hasta gözü sağlam gözden ayırabilmek mümkün görülmektedir. Kontrol grubuyla erken evre nPDR grubunu karşılaştırdığımızda eğri altı alanlar sırasıyla  $0.906\pm 0.026$ ,  $0.847\pm 0.044$ ,  $0.959\pm 0.022$  olarak tespit edilmiştir (tüm p değerleri  $<0.001$ ). Bu sonuçlarla erken evre nPDR evresini kontrol grubundan ayırmakta tüm parametrelerin güvenilir olarak kullanabileceğimiz kanısına varılmıştır.

DKP katmanında ortalama VD değerinin normal ile oranı hesaplamasında YKP'den farklı olarak sürekli küçük olan değer büyük olan değere bölünmesi şartı koşulmuştur. Bunun nedenini DKP katmanı VD değerlerinin DRP evresiyle birlikte düzenli bir eğri izlemeyip normalden sapma olarak kendini göstermesidir (Tablo 4.7 ve 4.8). Yani DKP VD değerlerinin normal aralığından yükselmesi de düşmesi de patolojik olduğu düşünüldüğü için sürekli küçük olan değer büyük olan değere bölerek, dolayısıyla orandaki asimetriyi 1 değerinden 0 değerine doğru yaklaştırarak göstermek istedik. Formülde yer alan ortalama DKP VD değerinin 23,9 sayısı ile oranını sürekli küçük olan değeri büyük olan değere bölerek değil de hep ortalama DKP VD/23.9 veya 23.9/ortalama DKP VD olarak hesaplanmış olsaydı ROC analizinde eğri altı alanlar sırasıyla  $0.661\pm 0.03$  ve  $0.726\pm 0.028$  olarak karşımıza çıkacaktı. Bu da formül önerimizin doğruluğunu destekler niteliktedir.

Tüm DRP skorlarının DRP evreleriyle olan analizleri Tablo 4.9 ve 4.10'da verilmiş olup hasta ile sağlıklı gözleri ayırmada özellikle YDS ve GDS kullanılabilir. Duyarlılık ve özgüllük oranları karşılaştırıldığında GDS daha yüksek değerlerle karşımıza çıkıyor olsa da GDS hesabında DDS da kullanılıyor olması, eğri altında kalan alanın YDS'ye göre DDS'de daha az olması, DKP katman analizlerinde artefakt ihtimallerinin daha fazla olması ve tüm formülü kullanmanın zaman alıcı olması nedeniyle hasta ve sağlıklı gözleri ayırmada sadece YDS'nin kullanılması pratik olarak daha kolay olabilir. Ayrıca YDS kontrol grubu ile tüm nPDR evrelerini ve hatta DM olup DRP olmayan grubunu dahi yeterli düzeyde ayırmasını sağlayabildiği görülmüştür (Tablo 4.11). Bunun yanı sıra kullandığımız formül hesaplamasında kullanılan dört ayrı parametrenin (YKP ve DKP superior/inferior VD oranı (küçük değer/büyük değer olacak şekilde) ile ortalama YKP/46.9 ve ortalama DKP/23.9

(küçük değer/büyük değer olacak şekilde)) sonuç değere etki etme konusunda önem sırasını belirlemek için çalışma gruplarını kontrol grubuna göre ayrı ayrı ROC analizi yapıldı (Tablo 4.11). Dört ayrı parametre içerisinde DRP skorlarını en fazla etkileyen parametre ortalama YKP/46.9 sonucu, ardından YKP ve DKP superior/inferior VD parametreleri benzer düzeylerde etki ederken, en az etkili parametre ise ortalama DKP/23.9 sonucu olarak karşımıza çıkmıştır. Tek başına ortalama YKP/46.9 sonucunun, kontrol grubuyla erken evre nPDR grubunu ayırım gücü kabul edilebilir düzeyde yüksek bulunmuştur.

Hazırlamış olduğumuz formülün bazı sınırlılıkları da mevcuttur. Sağlıklı kişilerin VD ortalama değerlerini bulmak için 4 ayrı kadrandaki VD değerlerinin aritmetik ortalamasını aldık. Ancak bazı kadranların DRP evresinden daha fazla bazılarının daha az etkilenebileceği muhtemeldir. Bu nedenle kadranların hesaplama sonucunu etkileyebilme güçlerinin ayrı ayrı belirlenmesi ve her kadranın ayrı katsayılarının olması bu kısıtlılığı ortadan kaldıracaktır. Diğer kısıtlılığımız ise YDS ve DDS tayininde VD ortalamasının normal ile oranıyla öncesinde elde edilen YKP superior ile inferior VD oranlarını direkt matematiksel olarak çarparak sonuç elde etmemizdir. İki farklı parametrenin hangisinin DRP evresinde daha fazla etkilendiğini bularak katsayı ile çarpılmaları gerekmektedir. Biz temel düzeydeki formülümüzde katsayıları 1 olarak kabul ettik. Bu konuyla ilgili ek çalışmalara gereksinim vardır.

Kontrol grubunda yaşla beraber YKP ve DKP katmanlarındaki VD değişimlerini incelediğimiz Spearman korelasyon analizinde YKP değerleri yaşla beraber hafif düzeyde azalsa da hiçbir değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.3). DKP değerlerinde ise merkez bölgede artma; superior, temporal ve inferior VD değerlerinde anlamlı azalma izlense de korelasyon katsayılarıyla incelendiğinde bu ilişkilerin zayıf düzeyde olduğu görülmüştür (KK sırayla: 0.215, -0.251, -0.196, -0.227). Hashmani ve ark.(119) 20-75 yaş aralığındaki 209 gözde YKP analizi yaptıkları çalışmada yaşla beraber VD değerlerinde azalmanın olduğunu ancak bunun zayıf ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamız 35-80 yaş aralığındaki 104 normal gözde yapılmış olması nedeniyle YKP katmanı VD değişimleri istatistiksel olarak anlamlı seviyeye çıkmamış olabilir. Coscas ve ark.(120) çalışmalarında merkez bölge VD değerlerinin yaşla beraber artış gösterdiğini bildirmişler ve bunu yaşa bağlı olarak FAZ bölgesindeki atrofik değişiklikler nedeniyle FAZ'ın küçülmesine ve

dolayısıyla kapiller ara mesafelerinin azalmasına bağlamışlardır. Bu çalışmayı destekler nitelikte çalışmamızda DKP merkez bölgede VD artışı izlenmiştir.

SS-OKTA cihazı OKT çalışma prensiplerine dayanan bir teknoloji olduğu için oluşabilecek ölçüm hatalarına (artefaktlara) da yatkındır. Bu nedenle cihazın çalışma prensibini bilmek test çıktılarında oluşabilecek yanlış değerlendirmeleri en aza indirmek için gereklidir. OKTA teknolojisi son beş yılda belirgin şekilde klinik kullanıma girdiği için hala yerleşmiş bir bulgu isimlendirmesi yoktur ve artefaktlar üzerine çalışmalar sınırlı sayıdadır(121, 122).

Genel olarak OKTA cihazları aynı yerden alınan ardışık B-taramalar arasındaki OKT sinyal değişikliklerini farklı algoritmalarla değerlendirmektedir. Ardışık B-taramalar arasında statik doku çok az değişiklik gösterirken, kırmızı kan hücreleri gibi hareketli objelerde önemli farklılıklar olacaktır. Bu değişkenlerden yola çıkarak cihaz hareket varlığını, dolayısıyla invazif kontrast madde verilmeksizin damar yolağını çıktı olarak vermektedir.(122)

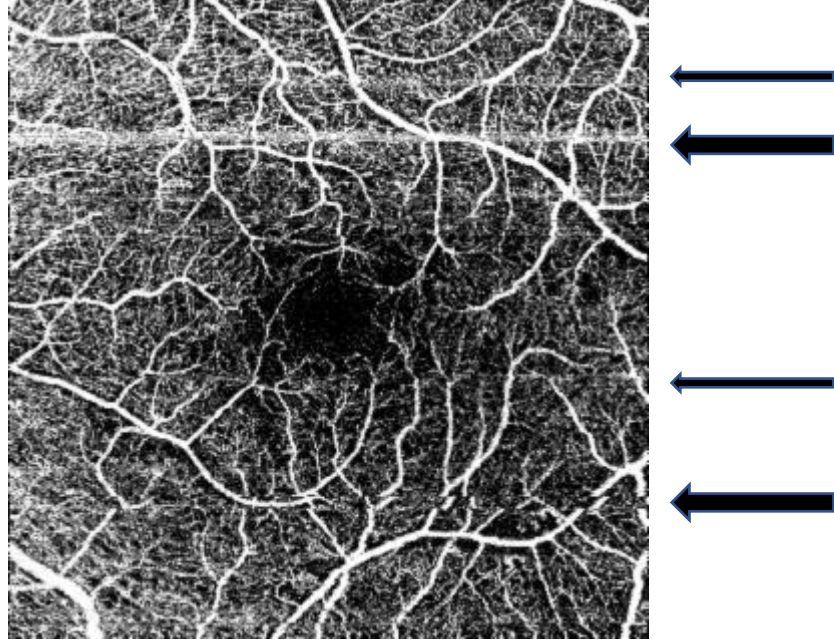
Artefaktlar genel olarak 4 başlıkta inceleyebilir.

### **1) Hareket Artefaktı:**

OKTA kontrast oluşturmak için eritrosit hareketini tespit ettiğinden, harekete son derece duyarlıdır. Kalp atışı ve solunum gibi eksenel yönde veya kafanın sakkadik hareketlerinde olduğu gibi enine yönde hareketlerde hareket artefaktı meydana gelebilir. Bu nedenle hareket eden bölgeleri kan damarı olarak algılayan cihaz hatalı bir VD çıktısı verebilir(123).

DRI OCT Triton'a dahil edilen SMARTTrack™ yazılımı, OKTA için daha da geliştirilmiştir. Anlık olarak göz hareketlerini algılayarak anında tarama hedefini değiştirip tüm alanların tam olarak taranmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte halen enine hareketler büyük bir problem oluşturmaktadır. Cihaz artefakt yazılımlarıyla küçük sakkadları ve fiksasyon kayıplarını düzeltirken ne yazık ki, çift damar, esneme ve çaprazlama kusurları gibi kendi artefaktlarını ortaya çıkarabilmektedir(124, 125). Büyük göz hareketleri cihaz yazılımı tarafından da telafi edilemeyip Şekil 5.1'de olduğu gibi düşük kaliteli görüntülere ve lokal olarak hatalı yüksek kapiller dansite ölçümlerine neden olabilir. Bu nedenle çekimi yapılan tüm hastaların filmleri özellikle dansite analizinin yapıldığı merkezi 3 mm çaplı bölgeden geçen hareket artefaktı varlığı açısından dikkatlice incelendi. Çünkü bu bölgelerdeki büyük hareket

artefaktları test kalite skorunu 60 altına indirse de tek çizgi şeklinde lokalize artefaktlar test skorunu anlamlı şekilde etkilemediği gözlemlenmiştir. Ancak hareket artefaktları kapiller dansite analizlerini anlamlı olarak değiştirdiği düşünülerek hatalı sonuçlara yol açabileceği için çalışma dışı bırakıldı.



**Şekil 5.1.** OKTA çekimi esnasında göz hareketi sonucu oluşan hareket artefaktları (Siyah oklar).

Hastalara yapılan tetkikler sırasında muhtemelen fiksasyonu sürdürmede zorluk yaşamaları nedeniyle özellikle EİDGK 0,3 ( $\approx 20/70$ ) altında olan hastalarda hareket artefaktlarının daha sık görülmesi üzerine hatalı sonuçlara yol açabileceği için EİDGK $<0,3$  olan gözler çalışma dışı bırakıldı. Hasta uyumunun görme düzeyiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Daha yüksek tarama hızları ve göz izleme teknolojisi bu sorunların iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca hastanın görme düzeyi ile fiksasyon kayıpları, hareket artefaktları, çekim süresi, OKTA kalite skoru gibi parametreler ayrıca bir çalışma konusu olabilir.

## 2) Projeksiyon Artefaktı:

Projeksiyon artefaktları muhtemelen en yaygın artefakt olup neredeyse her OKTA tetkikinde bulunur. İç retina katlarındaki damarlarda hareket eden eritrositlerin görüntüsü ayna işlevi gören RPE tabakasındaki yansıtıcılık sonucu derin retina

katmanlarında hayali bir görüntü oluşturur. Bu nedenle cihaz çıktılarında derin damar analizlerinde yüzeysel katmanlarda bulunan özellikle büyük damarların hayali görüntüsü yer alabilir. Böylelikle derin kapiller pleksus damar yoğunluğu hatalı olarak yüksek ölçülebilir(126, 127). Bu hataları önlemek amacıyla son yıllarda OKTA cihazları yazılımlarla yüzeysel damarların hayali görüntülerini silmeye ve daha doğru derin kapiller yoğunluk haritaları oluşturmaya başlamıştır.

Nature dergisinde yayınlanan Lavia ve ark.(128) ile Campbell ve ark.(129) çalışmalarında dış retina katmanlarının OKTA analizlerinde projeksiyon artefaktlarını en aza indiren yazılımlar kullanılmıştır. Aynı şekilde Zhang ve ark.(127) yaptığı çalışmada da eksenel çözünürlüğü iyileştirmek ve daha derin katmanlardaki yüzeysel damar izdüşüm artefaktlarını azaltmak için izdüşüm çözümlü OKTA algoritması önermişlerdir. DRI OCT Triton'a dahil edilen PAR yazılımı sayesinde çalışmamızda DKP analizlerinde yüzeysel kapillerin projeksiyon artefaktları kaldırılarak daha doğru hesaplama yapıldığı düşünülmektedir (Şekil 2.5). Shin ve ark.(130) DRI OCT-1 Atlantis® SS-OKTA (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) ile yaptıkları çalışmada hemodiyaliz öncesi ve sonrasında retina ve koroid OKTA çıktılarındaki değişimler araştırılmıştır. Bu çalışmada da dış retina katmanlarında PAR yazılımı kullanılarak veriler analiz edilmiştir. Chung ve ark.(131) DRP hastalarında yaptıkları OKTA analizlerinde DKP ve orta kapiller pleksus değerlendirmelerini cihazda manuel olarak projeksiyon artefaktlarını kaldırarak yapmışlardır. Diğer yandan You ve ark.(132) SD-OCT temelli AngioVue OKTA (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) cihazı ile yaptıkları çalışmada cihazın artefakt azaltıcı yazılımı farklılığı nedeniyle DKP damar dansite değerleri belirgin şekilde yüksek olarak verilmiştir. Saif ve ark.(133) DRP evrelerine göre yaptıkları YKP ve DKP damar yoğunluk analiz çalışmasında makula ödemi, 0,3 altındaki görme düzeylerini ve 60 puan altındaki OKTA kalite skorunu dışlama kriteri olarak almış olup PAR inaktif olarak DKP incelemesinde bulunmuşlardır. Ancak DKP çıktılarında YKP'nin projeksiyon artefaktlarının görülmesi nedeniyle DKP yoğunluk değerlerinde hatalı olarak yüksek değerlerin bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

PAR yazılımının iki önemli dezavantajından ilki patolojik damarları da silerek yanlış negatif veya düşük VD çıktısı verebilmesidir. Ancak bu durum genellikle fovea bölgesi yerleşimli oldukları için koroid veya makular neovasküler membranların

varlığında ortaya çıkmaktadır. DRP hastalarında oluşan neovaskülarizasyonlar genellikle optik disk ve arkuat bölgelerinde olduğu için bu dezavantaj çalışmamızda bir sorun teşkil edeceği düşünülmemiştir. İkinci önemli dezavantajı derin kapiller pleksus görüntüsünden yüzeysel kapillerin hayali görüntülerini çıkardığı zaman yerlerinde bir gölge artefaktı bırakmasıdır. Bu da DKP yoğunluk ölçümlerinde hatalı olarak düşük sonuçlar çıkmasına neden olabilir. Ancak gün geçtikçe artan yazılım çözümleriyle OKTA teknolojisi gelişmeye devam ettikçe, bununla ilgili sorunların en aza inmesi mümkün olabilecektir(127).

### **3) Gölgeleme / Maskeleye Artefaktı:**

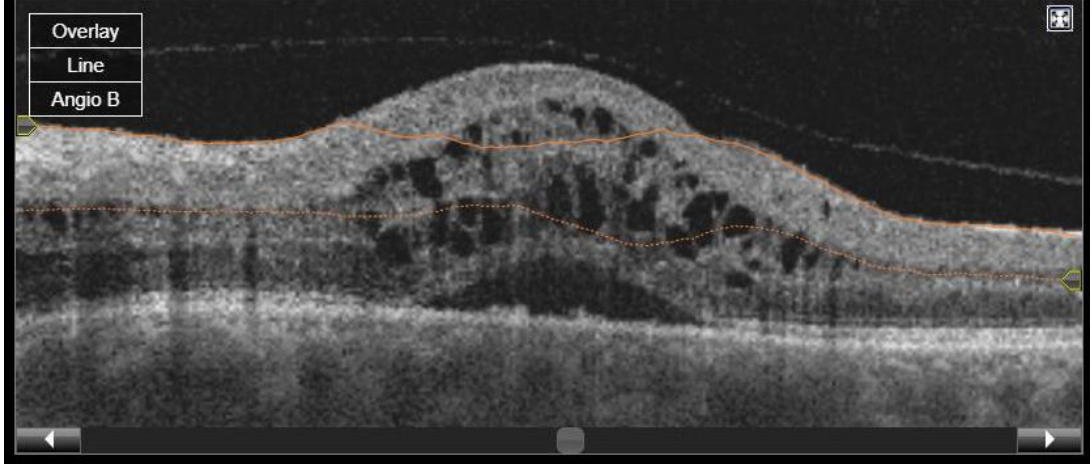
Tetkik sırasında oluşan gürültü dalgalanmaları nedeniyle oluşabilecek yanlış akış görüntülerini azaltmak için OKTA, yalnızca minimum sinyal eşiği üzerinde gelen görüntüleri işleyecek şekilde ayarlanmıştır. Bu nedenle, düşük sinyalli alanlar, gölgeleme nedeniyle akış görüntüsü oluşturmaz(122). Retinadan alınan sinyal kalitesini azaltacak katarakt, göz içi kanama varlığı ve merkezi korneal opasite gibi nedenlerle gölgeleme artefaktı ortaya çıkabilir. Çalışmamıza sinyal kalitesini anlamlı şekilde düşürecek düzeyde kataraktı, kornea santralde opasitesi ve göz içi kanaması olan hastaları dahil etmeyerek bu artefakt tipinden oluşabilecek ölçüm hatalarını en aza indirgediğimizi düşünmekteyiz.

### **4) Segmentasyon Artefaktı:**

Tüm OKTA cihazları retina katmanlarındaki tabaka sınırlarını referans alarak segmentasyon işlemi yapmaktadır. Cihazdan cihaza referans alınan tabaka sınırı ve mesafeleri bir miktar değişiklik gösterse de her cihaz retinayı yaklaşık olarak benzer katmanlara ayırır. Retinanın sağlıklı ve tabakalar arasındaki sınırların iyi korunduğu durumlarda segmentasyon yazılımları gayet başarılı olsa da özellikle belirgin makula ödeminin olduğu veya geniş alanda DRIL varlığında segmentasyon yazılımları yetersiz kalabilmekte ve manuel olarak düzeltme gerekebilmektedir. Hatta ileri evre geniş alanda DRIL varlığında manuel olarak düzeltmek de bazen mümkün olamamaktadır. Ayrıca özellikle makula ödemi varlığında retina katmanları arasındaki mesafeler de artmaktadır. Ancak cihaz yazılımlarında segmentasyon için belirlenen mesafeler sabittir. Bu nedenle makula ödemiyle artan katmanlar arası mesafenin ve dolayısıyla kapiller pleksus bölge sınırlarının, sabit referans mesafelerine sahip segmentasyon yazılımlarıyla yeterli seviyede ayrımı yapılamayacağı

düşünülmektedir. Diyabetik makula ödemi yanı sıra makula bölgesinde anlamlı çekintilere sebep olabilecek ERM ve VMT varlığı da segmentasyon hatasına yol açabilir. Kim ve ark. şiddetli nPDR ve PDR hastalarında VD değerinin hafif nPDR hastalarından ve normal kontrollerden anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuştur. DMÖ varlığında hastaların anlamlı olarak daha düşük VD'ye sahip olduğunu göstermişler(134). Bu fark, kan akımının olmadığı alanlar olarak görünen ve non-perfüzyon hesaplamasına dahil edilen kistoid değişikliklerin varlığı ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Bu fikri destekleyecek nitelikte Carlo ve ark.(135) yaptığı çalışmada damarlar kistler tarafından basitçe yer değiştirmişse ve gerçekte kaybolmamışsa, tüm kisti ve çevreleyen dokuyu içeren daha kalın bir analiz tabakası (slab) oluşturmak bu sorunun araştırılmasına imkan verebileceğini öne sürmüşlerdir. Parravano ve ark.(136) yaptığı, kist ve non perfüze alanların olduğu DMÖ bulunan hastalarda iki farklı OKTA cihaz yazılımını (SSADA ve OMAG) karşılaştırmışlar. Özellikle büyük kistlerin segmentasyonda ve vasküler yapıların şeklinde değişiklikler yaptığını göstermişlerdir. Bu hataların nedeni olarak bazı durumları öne sürmüşlerdir. Kistlerin varlığından kaynaklanan damar yer değiştirmesi nedeniyle her iki cihaz tarafından sağlanan otomatik segmentasyon aşamalarında sık sık hata ile karşılaşmıştır. Ayrıca manuel segmentasyon prosedürleri cihazlar arasında farklılık göstermiş olup Swept source temelli PLEX Elite 9000 (OMAG) cihazı segmentasyon çizgilerinin hem YKP hem de DKP için Optovue AngioVue (SSADA) cihazına göre elle düzeltilerek doğru yerine yeniden konumlandırılmasının daha kolay olduğu göstermişlerdir. Çalışmamızda kullandığımız DRI OCT Triton cihazında da belirgin DMÖ bulunan bazı hastalarda segmentasyon hatalarıyla karşılaştık (Şekil 5.2). Makula kalınlık artışı bulunan ancak anlamlı olarak makula ödemi olmayan tüm hastaların segmentasyon çizgileri her iki pleksus için ayrı ayrı, eşzamanlı OKT B-tarama analizleriyle birlikte incelenerek hatalı görülen hatlar manuel olarak düzenlendi. Ancak belirgin DMÖ bulunan veya manuel olarak düzeltilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. OKTA analizlerinin halen makula anatomisini belirgin ölçüde bozan etmenler varlığında yeterince güvenilir olmadığını düşündüğümüz için çalışmamızda DMÖ yanısıra anlamlı çekinti yapan ERM ve VMT varlığını dışlama kriteri olarak kabul ettik.





**Şekil 5.2.** Belirgin DMÖ varlığında OKTA analizlerinde görülebilen segmentasyon artefaktı.

DRP hastalarında LFK uygulanmış olanlar, göz içi cerrahi ve/veya intravitreal enjeksiyon tedavisi alanların çalışmalara dahil edilme durumları tartışmaya açıktır. Göz içi cerrahiler ve fotokoagülasyon tedavisi DMÖ'yü şiddetlendirebileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur(75, 76). DMÖ gelişimi de OKTA verilerini etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Çünkü tez çalışmamızın ön hazırlık aşamasında daha öncesinde özellikle kronik dönemde LFK yapılan hastaların damar yoğunluk analizlerinde belirgin düşüşlerin olduğunu gözlemledik. Bu nedenle çalışmamızda LFK, göz içi cerrahi ve/veya enjeksiyonu dışlama kriteri olarak aldık.

Yakın bir zamanda Farci ve ark.(137) DRP ve retinal ven tıkanıklığı hastalarında yaptığı bir çalışmada kistoid boşluklar içerisinde düşük seviyede SD-OKTA sinyali aldıklarını bildirmişler. Kistoid boşluk içerisinde hiç beklenmedik şekilde alınan bu sinyal yazarlar tarafından kist içerisindeki sıvının veya materyal hareketinden veya cihazın artefakt silme konusundaki eksikliğinden olabileceği öne sürülse de bu konuyla ilgili daha fazla sayıda ve daha detaylı incelemeler gerekmektedir.

Çalışmamızın ek bir sınırlılığı ise küçük bir ölçüm alanında ( $3 \times 3$  mm) VD analizleri yapılmış olmasıdır. Çalışmamızda kullandığımız cihazımız analiz için foveolayı merkez kabul edecek şekilde  $6 \times 6$  mm OKTA görüntüleri elde etmekte olup yazılımsal imkanları nedeniyle ancak merkez 3mm çaplı alanda VD analizleri yapabilmektedir. Sadece santral retinayı etkilenmediği gayet iyi bilinen DM hastalığını OKTA ile sadece fovea ve parafoveal bölgeyi incelemek yanlış negatif

sonuçlara yol açabilir. Tetkik görüntülerinin değerlendirilmesi sırasında santral 3mm çaplı alana girmeyen, lokalize olarak damardan yoksun alanları, mikroanevrizmaları ve İRMA'ları olan gözlerin de nadir de olsa varlığı görülmüştür. Periferde anormal bulguları olup da merkez 3mm'lik alanda anlamlı değişikliğin görülmediği, dolayısıyla foveanın korunduğu hastalarla karşılaştırılması nedeniyle sadece merkezi 3 mm çaplı alanın incelenmesi çalışmanın eksik bir yanını oluşturabilir. Ancak yakın tarihli bir çalışma, fovea merkezli 3×3 mm OKTA görüntülerinin DRP'yi gayet yeterli düzeyde tespit edebildiğini bildirmiştir(138). OKTA teknolojisi geliştikçe, daha geniş bir retina alanı analizi veya montaj yardımıyla perifer bölge analizi yapan yazılımlar üretildikçe bu kısıtlılığın büyük oranda üstesinden gelinebileceği düşünülmektedir.

Diyabetik retinopatide OKTA analizlerinin bir başka bulgusu da FAZ düzensizliğidir. Bu konuda en çok üzerinde durulan iki konu FAZ alan genişlemesi ve çember şeklindeki yapısının bozulması (asirkülarite) durumudur. DRP evresi ilerledikçe FAZ genişliğinin ve asirkülarite indeksinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(139-141). Ancak çalışmamızda kullanılan DRI OCT Triton cihazı yazılımında FAZ değerlendirilmesi yapılamaması nedeniyle çalışmamızın önemli bir eksiği olarak görülmektedir. Yazılımsal olarak güncelleme yapıldığı takdirde hem FAZ hem de merkez 3mm çaplı alan dışında kalan alanın analizleri yapılabileceği düşünülmektedir.

Sheng You ve ark.(132) yaptığı ve 1631 gözün makula bölgesi OKTA analizinin yapıldığı toplum tabanlı çalışmada YKP ile ilişkili tek değişkenli analizde trigliserid, kolesterol, sigara ve/veya alkol içimi, vücut kitle endeksi, kalp hızı, göz içi basıncı ve merkezi kornea kalınlığı anlamlı fark oluşturmamış (p değerleri sırayla: 0.8, 0.2, 0.3, 0.21, 0.07, 0.14, 0.64, 0.79). Tek değişkenli analizde anlamlı olarak bulunan yaş, aksiyel uzunluk, EİDGK, HbA1c, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve kreatinin parametreleri ise YKP ile ilişkili çok değişkenli analizinde anlamlı fark görülmemiş (p değerleri sırayla: 0.09, 0.09, 0.64, 0.91, 0.67, 0.2). Bu geniş popülasyona bağlı çalışmada sonuç olarak daha düşük bir YKP damar yoğunluğunun, düşük sinyal kalitesi ve erkek cinsiyet ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu, daha düşük bir DKP damar yoğunluğunun düşük sinyal kalitesi, uzun aksiyel uzunluk ve yüksek kreatinin seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda sinyal kalitesi ile veri analizi yapılmamış olup sinyal kalitesi 60 (DRI OCT Triton) altındaki çıktılar

çalışmaya alınmamıştır. Girişimsel bir çalışma olmadığı için hastalardan kan tetkiki yapılmamış olup HbA1c ve kreatinin değerleri analiz edilmemiştir. Ancak çalışmaya dahil edilen hastaların kronik böbrek problemleri sorgulanmış olup problemi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların aksiyel uzunlukları ayrıca tetkik edilmemiş olup otorefraktometre değerlerine göre  $\pm 3.0$  diyoptri refraktif kusur üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu yolla dolaylı olarak aksiyel uzunlukla olabilecek hatalı ölçümlerin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Her ne kadar sigara içiminin OKTA çıktılarında fark oluşturmadığı sonucu çıksa da biz hastalarımızın tetkiklerinden en az 1 saat içerisinde sigara içmemiş olmaları şartıyla ölçümlerini yaptık.

OKTA cihazlarındaki tetkikler arasındaki varyasyon ihtimallerinin fazla oluşu cihazın çıktılara olan güveni de sarsabilmektedir. Bu nedenle OKTA cihazının tekrarlanabilirlik çalışmaları önem arz etmektedir. Yang ve ark.(142) yaptığı ve 4 ayrı OKTA cihazının (Heidelberg Spectralis HRA, Optovue RTVue XR, Zeiss Cirrus HD-OCT 5000 ve Topcon DRI OCT Triton) tekrarlanabilirlik oranları araştırılmıştır. Çalışmadan çıkan sonuçta sınıf içi korelasyon katsayıları değerlerinin yalnızca belirli bir metodoloji için geçerli olarak görülmesi gerektiğini vurgulanmıştır. Sonuç ölçütleri olarak damar yoğunluğu ve damar uzunluğu yoğunluk değerlerinin kullanımını içeren klinik deneylerde yeterli seviyede tekrarlanabilirlik olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yapılan çalışma sağlıklı gönüllülerde yapıldığı için retina hastalıkları olan gözlerde de OKTA sistemlerinin tekrarlanabilirliğini karşılaştıran ek çalışmaların yapılması gerektiğini önermişlerdir.

Levine ve ark.(143) 27 DRP hastasının 44 gözünde hastalık evrelerine göre yaptığı ve SD-OKTA ve SS-OKTA cihazlarının karşılaştırıldığı çalışmalarında özellikle tam kat retinal damar yoğunluğu analizlerinin katmansal analize göre daha kesin sonuçlar verdiğini ve SS-OKTA cihazının daha tutarlı değerler ürettiği gösterildi. İkinci bir sonuç da SD-OKTA çıktıları kendi arasında, SS-OKTA sonuçları da kendi aralarında karşılaştırılabilirken, iki OKTA tipi birbiri ile karşılaştırılamayacağı sonucuna ulaşılmıştır. Damar yoğunluk ölçümlerinde, tüm şiddetler birleştirildiğinde tam retina tabakasındaki iki spektral etki alanı cihazında ve ayrıca retinopatisi olmayan diyabetik hastalarda, hafif ve orta derecede nPDR'de yeterli düzeyde tekrarlanabilirlik elde edilmiştir. Ancak, daha yüksek şiddet

seviyelerindeki DRP görüntülemelerinde ve DMÖ varlığında karşılaştırmalar daha dikkatle yapılmalıdır. Diyabetik retinopatide damar yoğunluk ölçümlerinde anlamlı değişiklik tanımları oluşturmak için her bir şiddet türünde daha geniş sayıda hasta analiziyle doğrulamak için gelecekte çalışmalara ihtiyaç vardır.

Damar yoğunluk değerleri analizlerinde kullanılan cihazın çalışma prensibine ve kullandığı yazılımlara göre değişkenlik göstermektedir. Munk ve ark.(144) üç farklı SD-OKTA ve bir SS-OKTA içeren dört OKTA cihazını kalitatif ve kantitatif olarak karşılaştırmış ve aralarında damar yoğunluklarında önemli bir fark bulamamış olsa da, yapılan başka çalışmalarda farklı sonuçlar bildirmiştir. Örneğin Corvi ve ark. (145) altı SD-OKTA ve bir otomatik olarak eşik değer algoritması ile çalışan bir SS-OKTA'dan oluşan yedi farklı OKTA cihazını inceledi ve cihazlar arasında karşılaştırma yapmanın neredeyse imkansız olduğunu ve çeşitli cihazlardan elde edilen ölçüm setinin birbirinin yerine geçemeyeceği sonucuna varmıştır. Hatta Munk ve ark.(146) yaptığı çalışmayla Corvi ve ark. yaptığı çalışmadaki SS-OKTA cihazlarının bile farklılık gösterdiği görülmüştür. Ne yazık ki, bu tutarsızlıkların kesin nedeni bilinmemektedir. Ancak, farklılıklar için olası açıklamalar, her bir analiz seti için farklı bir algoritma kullanılmasıyla ilişkili olabilir (PLEXEelite için OMAG ve Triton için OCTARA). Ayrıca her algoritma, OKTA cihazları ve 3×3 mm görüntü alanında farklı sayıda B-taraması arasında farklı segmentasyon sınırları içermektedir (PLEXEelite için 300×300 piksel ve Triton için 320×320 piksel). Bu sonuçları doğrular nitelikte kendi çalışmamızda da ulaşılan damar yoğunluk değerleri yapılan benzer çalışmalardaki farklı cihazların sonuçlarıyla karşılaştırılmayacak düzeyde farklılıklar içermektedir. Çalışmamızda kullandığımız 1050 nm ışık kaynağına sahip SS-OKTA'nın daha yüksek doku penetrasyonu sayesinde DKP ve daha dış retina katmanlarında daha yüksek hassasiyetle veri analizi sağlayabilmesi bir avantaj olabilir. Bu farklılıklardan dolayı önerimiz hastalık tanı ve takibinde mümkün olduğunca aynı cihaz ve hatta aynı çekim tekniği ve modunu kullanmak olacaktır. Yaptığımız çalışmada ise amacımız cihazı veya damar yoğunluk değerlerini başka cihaz çıktılarıyla karşılaştırmak değil DRP evresine göre farklılıkların varlığını araştırma olduğu için bu ikilemlerden büyük ölçüde korunmuş olduğumuzu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki ölçümler tek bir seansta yapılmıştır. Birkaç gün sonra hatta gün içerisinde farklı bir saatte OKT ve OKTA tetkiklerimizi tekrarlasaydık sonucun

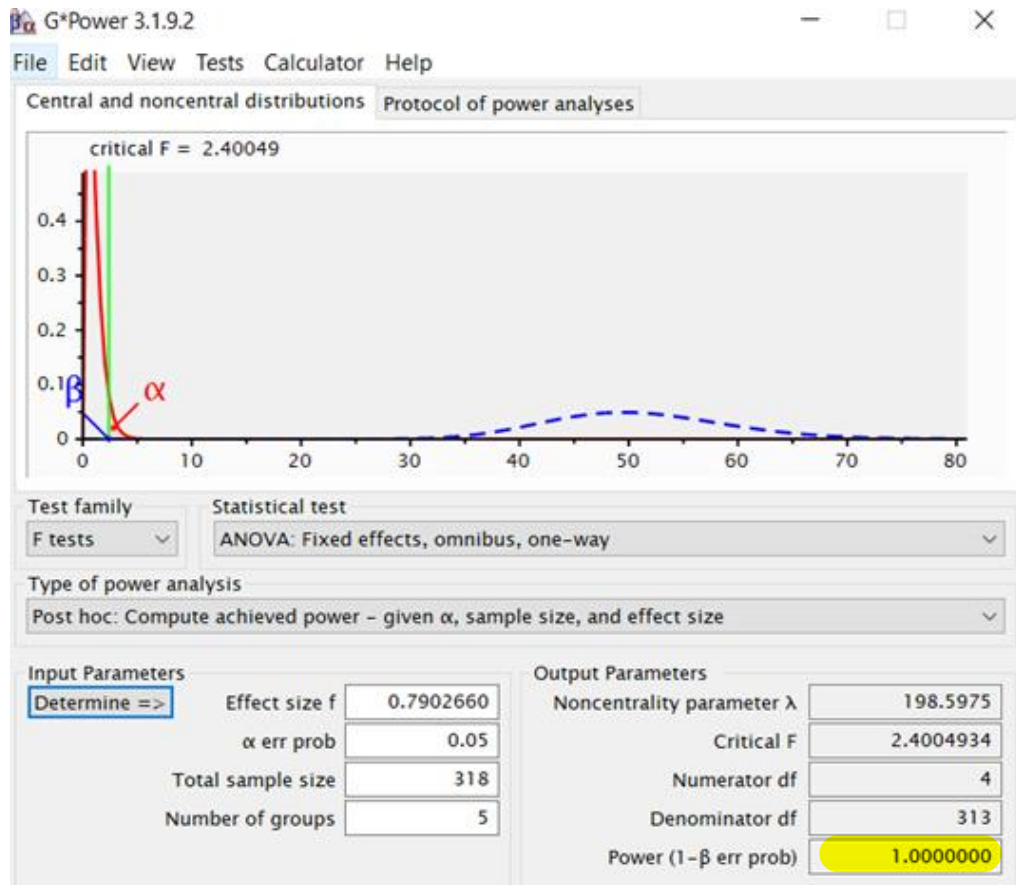
farklı olup olmayacağı net olarak bilmiyoruz. Bununla birlikte, daha önce OKTA ölçümlerinin seanslar arasında tekrarlanabilirliğini inceleyen ve sonuç olarak OKT ve OKTA tetkiklerinin yüksek derecede tekrarlanabilirliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(143, 147, 148).

OKTA, teknolojisinin yeni olması nedeniyle geliştirilmesi gereken birçok yanının olduğu bir cihazdır. Artefaktlara yatkın olan bu teknolojinin KRB bozuklukları konusunda eksik kalması ve dolayısıyla santral, midperifer ve periferik retinadaki damarsal sızıntıları gösterememesi ayrı bir dezavantajdır. Günümüz teknolojisinde eski de olsa FA ile net izlenebilen bu durum DRP tanısı ve takibinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle halen DRP tanısı, tedavi ve takipte OKTA tek başına yer alamayacak, mutlaka FA ile KRB ve perifer retinanın durumu tetkik edilmesi gerekecektir. Ayrıca ortam opasitelerinden, fiksasyon yetersizlikleri ve istemsiz göz hareketlerinden ileri derecede etkilenebilmesi nedeniyle DRP yorumlamada OKTA mutlaka FA ile desteklenmek zorundadır.

Çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılık konusu OKTA çıktılarındaki görüntü artefaktları nedeniyle çalışmaya dahil edilemeyen göz sayısının fazla oluşudur. OKTA çıktıları, tetkik sırasında hastanın uyumu, çekimi yapan personelin fiksasyonu sürdürülebilirlik yeteneği gibi subjektif değişikliklerden fazlasıyla etkilenebilmekte ve ölçümler arası geniş varyasyonlar gösterebilmektedir. OKTA cihazının kliniğimizde kullanılmaya başladığımız dönemlerde alınan ölçümlerdeki artefakt oranlarındaki fazlalık nedeniyle birçok hasta çıktısı çalışmaya dahil edilememiştir. Cihazı kullanan personelimizin cihazın çalışma prensibi ve çekim tekniğini öğrenme aşaması sonrasında cihazdan bilimsel olarak irdelenebilir çıktılar elde etmeye başladık. Bu konuda cihazın öğrenme eğrisinin yavaş olduğunu söyleyebiliriz. Bu nedenlerden dolayı çalışmaya dahil edilebilecek kalitedeki göz sayısının düşük olması çalışmanın bir kısıtlılığı olarak görülmektedir. Diğer yandan çekim kalitesinin düşük olduğu gözleri çalışmaya dahil etmemek seçim yanlılığı oluşturabilmekte ve bu da istatistiksel yanlılığa ve hatalı yorumlamalara neden olabilmektedir.

Çalışmanın kesitsel tarzda tasarlanması nedeniyle DRP hastalığının seyrinde, YKP ve DKP damarsal parametrelerdeki değişimlerin neden-sonuç çıkarımı yapılamamaktadır. Bu nedenle uzun dönem takip sonuçlarını irdelleyen boylamsal tasarımı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma öncesinde yapılan güç analizi Cohen'in orta etki büyüklüğü esas alınarak hesaplanmış ve çalışmada 1 tanesi kontrol grubu olmak üzere toplam 5 grup için gerekli minimum örneklem hacmi tip 1 hata %5, güven aralığı %95 ve etki büyüklüğü 0.25 kabul edilerek %80.9 güç ile her grup için 40 toplamda 200 göz olarak önerilmiş ve çalışma sonlandığında elde edilen veriler ışığında posterior güç analizi ve etki büyüklüğünün tekrar hesaplanması planlanmıştır. Çalışma grubunda DM olup DRP bulgusu olmayan 99 göz, erken evre nPDR olan 39 göz, orta evre nPDR olan 40 göz ve şiddetli nPDR olan 36 göz olmak üzere toplam 214 göz; kontrol grubunda ise 104 göz çalışmaya dahil edildi. Çıkan sonuçlar ve gruplara alınan hasta sayılarıyla birlikte analiz yapıldığında çalışmanın gücü 1.00 olarak bulunmuştur (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. Çalışmanın posterior güç analizi ve etki gücü.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak OKTA, intravenöz kontrast madde gerektiren geleneksel anjiyografi yöntemlerinin yerini henüz alamasa da DM'ye bağlı retinal vasküler değişiklikleri fundusta DRP bulgusu saptanamayacak kadar erken dönemde bile gösterebilmesi ile öne çıkan bir tetkiktir. Teknolojisinin gün geçtikçe geliştiği görülen OKTA, gelecekte artefaktlardan arındırılmış olarak retinal vasküler hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde üç boyutlu kantitatif veriler sağlayarak günlük pratiğimizin vazgeçilmez bir parçası olacaktır. Bu çalışmanın literatürde SS-OKTA ile yapılmış, YKP ve DKP katman analizlerini yapan, üç ayrı nPDR evresini hem DM olup DRP olmayan grup hem de kontrol grubuyla karşılaştıran; ayrıca OKTA çıktılarındaki üst ve alt yarı ölçümlerini karşılaştıran bir formül geliştiren; yüzeysel, derin ve genel DRP skoru tanımlamalarını literatüre kazandıran ilk çalışma olma özelliği bulunmaktadır. DRP erken tanısında yerini her geçen gün daha sağlamlaştıran OKTA ile çok merkezli ve geniş ölçekli hasta gruplarıyla ek çalışmalar önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Williams R, Colagiuri S, Chan J, Gregg E, Ke C, Lim L-L, et al. IDF Atlas 9th Edition 2019.
2. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, Lee R, Wang YX, Tan G, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):140-9.
3. Cahill M, Halley A, Codd M, O'Meara N, Firth R, Mooney D, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus diagnosed after the age of 70 years. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(3):218-22.
4. Ruia S, Saxena S, Gemmy Cheung CM, Gilhotra JS, Lai TY. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Features and Classification Systems for Diabetic Macular Edema: A Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016;5(5):360-7.
5. Bunce C, Wormald R. Leading causes of certification for blindness and partial sight in England & Wales. *BMC Public Health.* 2006;6:58.
6. Cavan D, Makaroff L, da Rocha Fernandes J, Sylvanowicz M, Ackland P, Conlon J, et al. The Diabetic Retinopathy Barometer Study: Global perspectives on access to and experiences of diabetic retinopathy screening and treatment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:16-24.
7. Pezzullo L, Streatfeild J, Simkiss P, Shickle D. The economic impact of sight loss and blindness in the UK adult population. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):63.
8. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556-64.
9. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(1):35-44 e1.
10. Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45-50.
11. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):786-806.
12. Davson H, editor *Retinal Structure and Organization* 1990.
13. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System.* Salt Lake City (UT) 1995.
14. Besharse JC, Bok D. *The retina and its disorders.* Amsterdam ; Boston: Academic Press; 2011. xvi, 912 p. p.
15. Wassle H, Boycott BB. Functional architecture of the mammalian retina. *Physiol Rev.* 1991;71(2):447-80.



16. Hope D. İnsan gözünün retinasında makula, fovea ve optik diskin konumlarını ve boyutlarını gösteren diyagram. Brighton & Hove, UK.2014 [Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Macula.svg>].
17. Masland RH. The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci*. 2001;4(9):877-86.
18. Funk RH. Blood supply of the retina. *Ophthalmic Res*. 1997;29(5):320-5.
19. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem*. 1999;274(33):23463-7.
20. Writing Team for the Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002;287(19):2563-9.
21. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.
22. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):552-63.
23. Karadeniz Ş. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi ve Patogenezi. *Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları: Epsilon*; 2009. p. 151-6.
24. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson IC, Shapiro A, Yaari S. Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. *Br J Ophthalmol*. 1983;67(11):759-65.
25. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(1):36-51.
26. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
27. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
28. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
29. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*. 2006;49(8):1761-9.
30. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-63.

31. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
32. Zheng Y, Lamoureaux EL, Lavanya R, Wu R, Ikram MK, Wang JJ, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an urbanized society in Asia: the Singapore Indian eye study. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2119-24.
33. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM, Group UKPDS. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(11):1631-40.
34. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;56(1):1-11.
35. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1261-5.
36. Price SA, Gorelik A, Furlanos S, Colman PG, Wentworth JM. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(2):e178-82.
37. Hawkins RI. Smoking, platelets and thrombosis. *Nature*. 1972;236(5348):450-2.
38. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-6.
39. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(9):1217-28.
40. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):244-9.
41. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-68.
42. Skrivarhaug T, Fosmark DS, Stene LC, Bangstad HJ, Sandvik L, Hanssen KF, et al. Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study. *Diabetologia*. 2006;49(10):2281-90.
43. Sastre J, Pines PJ, Moreno J, Aguirre M, Blanco B, Calderon D, et al. Metabolic control and treatment patterns in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha: the DIAbetes tipo 1 in Castilla La Mancha study. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(9):539-46.
44. LeCaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2013;36(3):631-7.

45. Zhou JB, Yang JK. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2010;47 Suppl 1:187-93.
46. Beranek M, Kankova K, Benes P, Izakovicova-Holla L, Znojil V, Hajek D, et al. Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor-beta (TGF-beta1) is a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Med Genet.* 2002;109(4):278-83.
47. Kim HW, Ko GJ, Kang YS, Lee MH, Song HK, Kim HK, et al. Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology (Carlton).* 2009;14(7):681-8.
48. Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Matsuoka TA, Imamura K, Ishibashi F, et al. Aldose reductase C-106T gene polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(3):e57-60.
49. Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W, et al. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care.* 2005;28(8):1954-8.
50. Raymond NT, Varadhan L, Reynold DR, Bush K, Sankaranarayanan S, Bellary S, et al. Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: a cross-sectional study. *Diabetes Care.* 2009;32(3):410-5.
51. Klein BE, Moss SE, Klein R. Is menarche associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care.* 1990;13(10):1034-8.
52. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2004;18(3):160-4.
53. Diabetes C, Complications Trial Research G. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care.* 2000;23(8):1084-91.
54. Cohen MP, Jasti K, Rye DL. Somatomedin on insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45(2):236-9.
55. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(1):1-32.
56. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications.* 2004;18(4):211-5.
57. Crawford TN, Alfaro DV, 3rd, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev.* 2009;5(1):8-13.
58. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6).
59. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(12):1542-7.

60. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med.* 2005;9(4):777-94.
61. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina.* 2005;25(2):111-8.
62. Wiley HE, Ferris FL. Nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: J. RS, editor. *Retina.* 5. Edition. Los Angeles, CA: Elsevier; 2013. p. 940-68.
63. International Council of Ophthalmology Guidelines for Diabetic Eye Care 2017 [Available from: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>.
64. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(2):237-43.
65. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):766-85.
66. Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology.* 1988;95(10):1340-8.
67. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1984;91(12):1464-74.
68. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(4):527-32.
69. Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology.* 1992;99(1):58-62.
70. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2005;42:164-74.
71. İdil A. Diyabetik retinopatide prevalans, insidans, risk faktörleri ve körlüğün önlenmesi konusunda saha çalışması. 2003.
72. Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes ICRG. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;342(6):381-9.
73. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care.* 2003;26(3):810-8.
74. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, Greenwood RH, Heyburn PJ, Glenn A. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2001;18(7):573-7.

75. Ferris FL, 3rd, Podgor MJ, Davis MD. Macular edema in Diabetic Retinopathy Study patients. Diabetic Retinopathy Study Report Number 12. *Ophthalmology*. 1987;94(7):754-60.
76. Pollack A, Dotan S, Oliver M. Course of diabetic retinopathy following cataract surgery. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(1):2-8.
77. Diabetic Retinopathy Clinical Research N. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1447-9, 9 e1-10.
78. Muraly P, Limbad P, Srinivasan K, Ramasamy K. Single session of Pascal versus multiple sessions of conventional laser for panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a comparative study. *Retina*. 2011;31(7):1359-65.
79. Kennedy A, Frank RN. The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. *Curr Eye Res*. 2011;36(2):168-77.
80. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(5):343-58.
81. El-Asrar AM. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19(1):70-4.
82. Salvetti AP, Bottoni F, Cereda MG, Bonavia L, de Angelis S, Cigada MV, et al. ILM peeling in diffuse diabetic macular edema non responsive to standard treatment. Updated findings. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(13):1162-.
83. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
84. Kiri A, Dyer DS, Bressler NM, Bressler SB, Schachat AP. Detection of diabetic macular edema: Nidek 3Dx stereophotography compared with fundus biomicroscopy. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(5):654-62.
85. Wu L, Porras A., Benavides R., Zeballos D.G., Arevalo J.F. Angiography of Retinal Vascular Diseases. In: Arevalo J.F., editor. *Retinal Angiography and Optical Coherence Tomography*. New York NY: Springer; 2009.
86. Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(4):487-94.
87. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998;105(2):360-70.
88. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. Optical coherence angiography. *Opt Express*. 2006;14(17):7821-40.
89. Koustenis A, Jr., Harris A, Gross J, Januleviciene I, Shah A, Siesky B. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):16-20.
90. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710-25.

91. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express*. 2012;3(12):3127-37.
92. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:66-100.
93. Wang RK. Optical Microangiography: A Label Free 3D Imaging Technology to Visualize and Quantify Blood Circulations within Tissue Beds in vivo. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2010;16(3):545-54.
94. Lavia C, Bonnin S, Maule M, Erginay A, Tadayoni R, Gaudric A. Vessel Density of Superficial, Intermediate, and Deep Capillary Plexuses Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2019;39(2):247-58.
95. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. *Diabetes*. 2010;59(8):1853-60.
96. Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med*. 2008;25 Suppl 2:20-4.
97. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-203.
98. Stewart MW. A Review of Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Ther*. 2017;6(1):33-47.
99. Arevalo JF, Garcia-Amaris RA. Intravitreal bevacizumab for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5(1):39-46.
100. Mizuno S, Nishiwaki A, Morita H, Miyake T, Ogura Y. Effects of periocular administration of triamcinolone acetonide on leukocyte-endothelium interactions in the ischemic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(6):2831-6.
101. Kang BS, Chung EY, Yun YP, Lee MK, Lee YR, Lee KS, et al. Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on interleukin-6 bioactivity. *Biol Pharm Bull*. 2001;24(6):701-3.
102. El Annan J, Carvounis PE. Current management of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(2):141-53.
103. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.
104. Sakata K, Funatsu H, Harino S, Noma H, Hori S. Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(11):2061-9.
105. Marques IP, Alves D, Santos T, Mendes L, Santos AR, Lobo C, et al. Multimodal Imaging of the Initial Stages of Diabetic Retinopathy: Different Disease Pathways in Different Patients. *Diabetes*. 2019;68(3):648-53.
106. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:20-68.

107. Cao D, Yang D, Huang Z, Zeng Y, Wang J, Hu Y, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2018;55(5):469-77.
108. Samara WA, Shahlaee A, Adam MK, Khan MA, Chiang A, Maguire JI, et al. Quantification of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography and Its Relationship with Visual Acuity. *Ophthalmology.* 2017;124(2):235-44.
109. Xie N, Tan Y, Liu S, Xie Y, Shuai S, Wang W, et al. Macular vessel density in diabetes and diabetic retinopathy with swept-source optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(12):2671-9.
110. Forte R, Haulani H, Jurgens I. Quantitative and qualitative analysis of the three capillary plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Retina.* 2020;40(2):333-44.
111. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(1):190-6.
112. Li Z, Alzogool M, Xiao J, Zhang S, Zeng P, Lan Y. Optical coherence tomography angiography findings of neurovascular changes in type 2 diabetes mellitus patients without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2018;55(10):1075-82.
113. Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ, et al. Automated Quantification of Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(4):367-73.
114. Temel E. Diyabetik Retinopati ve Makula Ödemi Takibinde Optik Koherens Tomografi Anjiyografi. Göz Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019.
115. Al-Sheikh M, Akil H, Pfau M, Sadda SR. Swept-Source OCT Angiography Imaging of the Foveal Avascular Zone and Macular Capillary Network Density in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(8):3907-13.
116. Greve EL, Geijssen HC, editors. Comparison of glaucomatous visual field defects in patients with high and with low intraocular pressures. Fifth international visual field symposium; 1983: Springer.
117. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol.* 1999;43(4):293-320.
118. Leung CK, Choi N, Weinreb RN, Liu S, Ye C, Liu L, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: pattern of RNFL defects in glaucoma. *Ophthalmology.* 2010;117(12):2337-44.
119. Hashmani N, Hashmani S, Murad A, Baig N. Macular vascular density at the superficial capillary plexus using the optical coherence tomography angiography. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:295-302.
120. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, Jung C, Goudot M, Miere A, et al. Normative Data for Vascular Density in Superficial and Deep Capillary Plexuses of Healthy Adults Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):OCT211-23.

121. Chen FK, Viljoen RD, Bukowska DM. Classification of image artefacts in optical coherence tomography angiography of the choroid in macular diseases. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(5):388-99.
122. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image Artifacts in Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015;35(11):2163-80.
123. Kraus MF, Potsaid B, Mayer MA, Bock R, Baumann B, Liu JJ, et al. Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. *Biomed Opt Express*. 2012;3(6):1182-99.
124. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015;1:5.
125. Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, Liu L, Flaxel CJ, Hwang TS, et al. Detection of Nonexudative Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration with Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015;35(11):2204-11.
126. Zhang A, Zhang Q, Wang RK. Minimizing projection artifacts for accurate presentation of choroidal neovascularization in OCT micro-angiography. *Biomed Opt Express*. 2015;6(10):4130-43.
127. Zhang M, Hwang TS, Campbell JP, Bailey ST, Wilson DJ, Huang D, et al. Projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Biomed Opt Express*. 2016;7(3):816-28.
128. Lavia C, Mece P, Nassisi M, Bonnin S, Marie-Louise J, Couturier A, et al. Retinal Capillary Plexus Pattern and Density from Fovea to Periphery Measured in Healthy Eyes with Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2020;10(1):1474.
129. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2017;7:42201.
130. Shin YU, Lee DE, Kang MH, Seong M, Yi JH, Han SW, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of changes in the retina and the choroid after haemodialysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):17184.
131. Chung CS, Nesper PL, Park JJ, Fawzi AA. Comparison of Zeiss Cirrus and Optovue RTVue OCT Angiography Systems: A Quantitative and Qualitative Approach Examining the Three Capillary Networks in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49(11):e198-e205.
132. You QS, Chan JCH, Ng ALK, Choy BKN, Shih KC, Cheung JJC, et al. Macular Vessel Density Measured With Optical Coherence Tomography Angiography and Its Associations in a Large Population-Based Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(14):4830-7.
133. Saif PS, Salman AEG, Omran NAH, Farweez YAT. Assessment of Diabetic Retinopathy Vascular Density Maps. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3941-53.
134. Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Wang RK, Puliafito CA, Kashani AH. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT362-70.



135. de Carlo TE, Chin AT, Joseph T, Baurnal CR, Witkin AJ, Duker JS, et al. Distinguishing Diabetic Macular Edema From Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(2):108-14.
136. Parravano M, Costanzo E, Borrelli E, Sacconi R, Virgili G, Sadda SR, et al. Appearance of cysts and capillary non perfusion areas in diabetic macular edema using two different OCTA devices. *Sci Rep*. 2020;10(1):800.
137. Farci R, Sellam A, Coscas F, Coscas GJ, Diaz G, Napoli PE, et al. Multimodal OCT Reflectivity Analysis of the Cystoid Spaces in Cystoid Macular Edema. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7835372.
138. Hirano T, Kitahara J, Toriyama Y, Kasamatsu H, Murata T, Sadda S. Quantifying vascular density and morphology using different swept-source optical coherence tomography angiographic scan patterns in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(2):216-21.
139. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of Foveal Avascular Zone in Diabetic Eyes Evaluated by En Face Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015;35(11):2377-83.
140. Krawitz BD, Mo S, Geyman LS, Agemy SA, Scripsema NK, Garcia PM, et al. Acircularity index and axis ratio of the foveal avascular zone in diabetic eyes and healthy controls measured by optical coherence tomography angiography. *Vision Res*. 2017;139:177-86.
141. Mirshahi R, Anvari P, Riazi-Esfahani H, Sardarina M, Naseripour M, Falavarjani KG. Foveal avascular zone segmentation in optical coherence tomography angiography images using a deep learning approach. *Sci Rep*. 2021;11(1):1031.
142. Yang J, Yuan M, Wang E, Chen Y. Comparison of the Repeatability of Macular Vascular Density Measurements Using Four Optical Coherence Tomography Angiography Systems. *J Ophthalmol*. 2019;2019:4372580.
143. Levine ES, Arya M, Chaudhari J, Greig EC, Alibhai AY, Baurnal CR, et al. Repeatability and reproducibility of vessel density measurements on optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(8):1687-95.
144. Munk MR, Giannakaki-Zimmermann H, Berger L, Huf W, Ebnetter A, Wolf S, et al. OCT-angiography: A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177059.
145. Corvi F, Pellegrini M, Erba S, Cozzi M, Staurengi G, Giani A. Reproducibility of Vessel Density, Fractal Dimension, and Foveal Avascular Zone Using 7 Different Optical Coherence Tomography Angiography Devices. *Am J Ophthalmol*. 2018;186:25-31.
146. Shoji T, Yoshikawa Y, Kanno J, Ishii H, Ibuki H, Ozaki K, et al. Reproducibility of Macular Vessel Density Calculations Via Imaging With Two Different Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Systems. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(6):31.
147. Lee MW, Kim KM, Lim HB, Jo YJ, Kim JY. Repeatability of vessel density measurements using optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Br J Ophthalmol*. 2018.

148. Zhao Q, Yang WL, Wang XN, Wang RK, You QS, Chu ZD, et al. Repeatability and Reproducibility of Quantitative Assessment of the Retinal Microvasculature Using Optical Coherence Tomography Angiography Based on Optical Microangiography. *Biomed Environ Sci.* 2018;31(6):407-12.

